

PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C07J 1/00, A61K 31/56 C07J 5/00, 7/00, 11/00	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 92/08730 (43) Date de publication internationale: 29 mai 1992 (29.05.92)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR91/00888 (22) Date de dépôt international: 12 novembre 1991 (12.11.91) (30) Données relatives à la priorité: 90/13981 12 novembre 1990 (12.11.90) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABORATOIRE THERAMEX S.A. [MC/MC]; 6, avenue Prince Héréditaire Albert, MC-98000 Monaco (MC). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement) : LANQUETIN, Michel [FR/FR]; Quartie l'Adrech, Laghet, F-06340 La Trinité (FR). (74) Mandataire: CABINET GEFIB; 59, rue Edouard-Vaillant, F-92300 Levallois-Perret (FR).		(81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet européen), BR, CA, CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FI, FR (brevet européen), GB (brevet européen), GR (brevet européen), HU, IT (brevet européen), JP, KR, LU (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), SU ⁺ , US. Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: NOVEL STEROIDAL ORGANIC SUBSTANCE CRYSTALLIZATION METHOD AND COMPOUNDS THEREBY OBTAINED (54) Titre: NOUVEAU PROCEDE DE CRISTALLISATION DE SUBSTANCES ORGANIQUES D'ORIGINE STEROIDIENNE ET LES COMPOSES AINSI OBTENUS (57) Abstract <p>A novel method is provided for crystallizing organic and particularly steroidal substances. In particular, a crystallization method is provided whereby a predeterminable and homogenous particle size class can be obtained non-mechanically, and wherein a substance is dissolved in a ternary mixture consisting of a lipophilic solvent, a hydrophilic solvent and a surface-active agent at a temperature close to boiling, whereafter the mixture is allowed to cool to a temperature at which crystallization is initiated and the crystals thereby formed are separated. The method can be used for producing pharmaceutical active principles.</p> (57) Abrégé <p>La présente invention se rapporte à un nouveau procédé de cristallisation de substances organiques et notamment stéroïdiennes. La présente invention a spécifiquement pour objet un procédé de cristallisation qui permet sans opération mécanique d'obtenir une classe granulométrique homogène pré-déterminable, qui consiste en ce que l'on dissout une substance dans un mélange ternaire formé d'un solvant lipophile, d'un solvant hydrophile et d'un agent tensio-actif à une température proche de l'ébullition puis laisse le mélange revenir à une température où la cristallisation s'amorce et sépare les cristaux formés. Production de principes actifs pharmaceutiques.</p>		

BEST AVAILABLE COPY

+ DESIGNACIONES DE "SU"

Toda designación de "SU" surte efecto en la Federación de Rusia. Aún no se sabe si una designación de esa índole surte efecto en los demás Estados de la antigua Unión Soviética.

UNICAMENTE PARA INFORMACION

Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

AT	Austria	ES	España	MG	Madagascar
AU	Australia	FI	Finlandia	ML	Mali
BB	Barbados	FR	Francia	MN	Mongolia
BE	Bélgica	GA	Gabón	MR	Mauritania
BF	Burkina Faso	GB	Reino Unido	MW	Malawi
BG	Bulgaria	GN	Guinea	NL	Países Bajos
BJ	Benin	GR	Grecia	NO	Noruega
BR	Brasil	HU	Hungría	PL	Polonia
CA	Canadá	IT	Italia	RO	Rumania
CF	República Centroafricana	JP	Japón	SD	Sudán
CG	Congo	KP	República Popular	SE	Suecia
CH	Suiza		Democrática de Corea	SN	Senegal
CI	Côte d'Ivoire	KR	República de Corea	SU+	Unión Soviética
CM	Camerún	LI	Liechtenstein	TD	Chad
CS	Checoslovaquia	LK	Sri Lanka	TG	Togo
DE	Alemania	LU	Luxemburgo	US	Estados Unidos de América
DK	Dinamarca	MC	Mónaco		

- 1 -

NOUVEAU PROCEDE DE CRISTALLISATION
DE SUBSTANCES ORGANIQUES D'ORIGINE STEROIDIENNE
ET LES COMPOSES AINSI OBTENUS

La présente invention se rapporte au domaine de la pharmacotechnique et plus particulièrement à un procédé d'obtention de principes actifs à usage pharmaceutique, de granulométrie contrôlée par une méthode de recristallisation.

Il est connu, en effet, que la taille de cristaux d'un principe actif pharmaceutique joue un rôle important lors de la réalisation de formes pharmaceutiques sèches ou liquides pour assurer une réalisation reproductible de la forme, et ensuite une résorption constante.

On cite couramment dans la littérature que des variations de cinétiques de dissolution sont dues aux modifications de la structure cristalline ou des propriétés de surface des cristaux ou aux modifications de l'importance de la surface de contact mise en jeu [G.GILLARD Labo. Pharm. - Prob. et Tech. n° 309, 359 à 369 (1981)]

Pour améliorer la cinétique de dissolution des principes actifs de médicaments présentant une solubilité limitée, on utilise généralement la diminution de la taille des particules.

On résout ce problème habituellement par l'emploi d'une méthode mécanique telle que le broyage ou une micronisation (broyage par jet d'air).

Une étude menée sur différents progestatifs par MUTTENRAUCH et Coll. [STP Pharma 5(10), 642-646 (1989)] a montré que l'effet de la taille des particules sur la vitesse de dissolution était étroitement lié à la solubilité des substances.

On a souvent décrit sur un grand nombre de molécules à emploi thérapeutique que la taille des particules et les propriétés physico-chimiques des principes actifs qui résultent de ces traitements, conditionnent la biodisponibilité des formes pharmaceutiques en

- 2 -

contenant, par l'intermédiaire des modifications des taux et vitesses de dissolution [cf. FDA paper-Guidelines Manuf Control Form ANDAS. 1985].

Toutefois, ces méthodes de broyage ne conviennent pas pour pulvériser tous les principes actifs dont certains sont de bas points de fusion et deviennent pâteux ou élastiques.

D'autres principes actifs à cause de leurs caractères physiques ne peuvent pas être micronisés ($80\% < 10 \mu\text{m}$) et cela malgré plusieurs passages au broyeur.

Il a été décrit, notamment par NAKAGAWA et Coll. [Chem. Pharm. Bull 30, 242 (1982)] que la surface spécifique et la cristallinité ont une très grande influence sur la stabilité chimique à l'état solide du produit pulvérulent.

La vitesse de dissolution également est tributaire de la cristallinité du produit ; comme B.A HENDRIKEN l'a décrit dans Int. Journ. of Pharm. 60, 243-252 (1990).

D'autres investigateurs ont étudié les effets des traitements mécaniques, comme le broyage, sur les propriétés physico-chimiques de nombreux principes actifs entrant dans la composition d'une forme galénique à usage thérapeutique.

Les auteurs ont noté que les principes actifs avaient leurs caractéristiques physico-chimiques modifiées par ces traitements.

Parmi celles-ci, on peut citer :

- la perte de cristallinité (vérifiée par diffraction aux rayons X)
- la variation de leur surface spécifique SW (qui peut doubler ou tripler)
- une chute de la stabilité chimique vérifiée par analyse thermique différentielle de la température de décomposition (pour certains principes actifs, on a relevé des chutes de points de fusion de 10 à 15°)

- 3 -

- une variation de leurs propriétés de surface, ce qui ne facilite pas toujours la fabrication d'un mélange de poudres. Il a été décrit plus spécialement, dans l'article de GILLARD précédemment cité, que les propriétés morphométriques, électriques et rhéologiques étaient très importantes pour la réalisation d'un mélange homogène et de bon pouvoir d'écoulement.

Tous ces changements des caractères physico-chimiques sur différents principes actifs ont été très bien décrits par M.OTSUKA et N.KANENIWA dans l'International Journal of Pharmaceutics 62, 65 à 73 (1990) et les références citées dans cet article.

En outre, on ne peut pas oublier l'influence de la réduction de la taille des particules obtenues par broyage sur la dureté des comprimés, obtenus à partir de ces produits [cf. SAGAWA Y. - J. Powder Technol. Jap. 20, 737-743 (1983)].

C'est pourquoi les résultats expérimentaux de TAWASHI STP Pharma. 6(5), 299-302 (1990) ont fourni une illustration de la relation qui existe entre la réduction de taille des particules et l'aspect morphologique des fragments en résultant. L'effet du mécanisme de réduction selon les moyens utilisés sur les dimensions des fragments concerne essentiellement la mise en évidence de l'irrégularité des surfaces des particules et la corrélation qui existe entre les surfaces de particules avec le comportement physique des poudres lors de la production de formes pharmaceutiques. L'aspect rugueux de la surface par son influence sur l'aptitude à l'écoulement du produit constitue un des facteurs importants qui ont une influence sur la qualité d'un mélange de poudres, en vue de la réalisation d'une telle forme pharmaceutique. L'effet du mécanisme de réduction joue encore un rôle important sur la solubilité du principe actif.

D'autres études ont également montré que la forme cristalline d'un principe actif pouvait encore subir une transformation (recristallisation) ou une déformation (plastique) en cours de compression [cf. C.FUHRER, STP PHARMA 6(5), 294-298 (1990)].

- 4 -

Le broyage peut également avoir pour effet de remplacer les cristaux par des agglomérats équivalents de cristaux plus petits, qui n'améliorent en aucune façon la solubilité, ni la vitesse de dissolution du principe actif.

De plus, un broyage, s'il est mécanique comme c'est le cas avec des broyeurs à couteaux, peut introduire des souillures du produit par des particules métalliques ou par de l'huile.

L'objet de l'invention est donc de trouver une solution plus satisfaisante que le broyage, pour obtenir une classe granulométrique de cristaux, utilisables dans l'industrie du médicament, en obtenant à volonté de cristaux d'une taille déterminée, en pourcentage quasiment constant, et qui évite d'utiliser des méthodes traumatisantes de réduction de particules comme les diverses publications en ont fait mention et que la demanderesse a pu elle-même le constater sur les principes actifs.

Il s'est donc avéré possible d'arriver à une solution de ce problème physique de cristallisation et d'obtenir ainsi une classe granulométrique homogène de cristaux, sans qu'il soit nécessaire d'avoir recours à un broyage ni à un tamisage et sans même modifier le système cristallin du produit de départ. Ceci est vérifié par microscopie et analyse thermique différentielle.

La demanderesse a donc cherché, pour éviter l'utilisation d'une méthode de broyage, à exercer une influence sur les divers facteurs qui régissent les phénomènes de la cristallisation et notamment à modifier les constituants de la masse à cristalliser. Ces procédures ont pour but d'exercer une influence principalement sur des facteurs déterminants comme les transferts de masse et de chaleur. On sait, en effet, que le transfert de masse est dû à un phénomène de diffusion des molécules de la masse liquide vers la surface des cristaux et que le transfert de chaleur est provoqué par la diffusion de la chaleur de cristallisation (énergie de liaison relâchée durant la période de formation du cristal) de la surface des cristaux vers la masse du liquide. Une maîtrise suffisante de la superposition de ces deux transferts a permis d'exercer une influence sur la croissance des cristaux et ainsi, d'éviter le facteur de proximité des cristaux lors

- 5 -

de leur formation, en solution concentrée. Ce dernier facteur intervient pour perturber la croissance régulière des cristaux en provoquant la formation d'agglomérats.

L'invention a donc précisément pour objet un procédé de cristallisation qui, par cette influence sur les facteurs de la cristallisation, permet sans opération mécanique d'obtenir une classe granulométrique homogène que l'on peut déterminer à l'avance avec précision, caractérisé en ce que le produit que l'on recherche à faire cristalliser est au préalable dissout dans un mélange ternaire composé d'un solvant lipophile, d'un solvant hydrophile et d'un agent tensio-actif, à une température proche de l'ébullition du mélange de solvants et qu'on refroidit cette solution à une température où la cristallisation s'amorce, puis sépare les cristaux formés qui sont de même système cristallin que ceux initialement utilisés avant la dissolution dans les solvants, mais de la taille recherchée.

Des procédés similaires, mais en mélange binaire, ont déjà été décrits pour la recristallisation de sels minéraux, comme par exemple CHIANESE A. et Coll, Process Technol Proc. 89, Vol.6 (ind cryst 87), 261-264 sur le perborate de sodium qui utilisent un surfactant dans l'eau pour recristalliser ce sel ou comme BLASZCZAK J. et coll., Kryst Przem. Krajowe Symp, Mater Konf, 3rd (56 WYAM) 89, 95-101, sur le fluorure d'aluminium hydraté.

Dans la littérature, on trouve également des publications qui étudient la cristallisation pour obtenir des principes actifs dans un système cristallin bien défini, comme par exemple SAS, G.A.J.M.T et coll. qui utilisent un procédé par précipitation pour obtenir le principe actif cristallisé en système monoclinique (Eur. Pat. Appl. 389.035 - CA (1991) 114:214521S), ou alors pour séparer des formes polymorphiques comme la Terfénadine (2 formes cristallines) (cf. T.G FAWCETT et coll; US Patent n° 4.742.175). D'autres auteurs préparent des microcristaux par précipitation dans un "anti-solvant". SCHMITT W. réalise ce procédé de microcristallisation en dissolvant le principe actif dans un solvant hydrosoluble et par injection dans le CO₂, et obtient des microcristaux (cf. PLT Int. Appl. WO 90.03.782 - CA (1990) 113:178284K).

- 6 -

Dans le procédé de l'invention, le solvant hydrophile est choisi de façon à être miscible ou à se dissoudre dans le solvant lipophile pour assurer une solution homogène. Il est de préférence formé d'un mélange aqueux et en particulier de l'eau additionnée ou non d'un solvant polaire et/ou d'ester d'alcoyles inférieur.

Après de nombreux essais, il s'avère avantageux de choisir un mélange ternaire qui est composé de solvants choisis parmi la famille des alcools (comme le méthanol, l'éthanol, le butanol, l'isopropanol), des cétones (comme l'acétone, la méthyléthylcétone ou la méthylisobutylcétone), l'acétate d'éthyle, l'isobutylacétate entre autres et de l'eau dont le pourcentage dans le mélange binaire est compris entre 0 et 12%.

L'agent tensio-actif est de préférence un agent tensio-actif non ionique choisi parmi les esters polyoxyéthyléniques de sorbitane et d'acide gras ayant au moins 8 atomes de carbone, les éthers polyoxyéthyléniques d'alcool gras ayant au moins 8 atomes de carbone et, les esters polyoxyéthyléniques d'acide stéarique.

L'agent tensio-actif non ionique est choisi parmi ceux qui sont de caractère amphiphile, mais à prédominance hydrophile, d'un HLB > 12 comme par exemple les esters polyoxyéthyléniques de sorbitane et d'acide gras comme les TWEEN 20 à 40, les éthers polyoxyéthyléniques d'alcool gras comme les BRIJ 56-58-78-96-97-98-99, G3816 et 3820, G3910 et 3920 ou ETHYLAN D254 à 257 ou RENEX ou CREMOPHOR ou encore type PLURONIC F68.

Les esters polyoxyéthyléniques d'acide stéarique comme les MYRJ 49, 51, 52, 53, 59 conviennent également car ils améliorent également la dissolution des principes actifs, permettent d'avoir des solutions très concentrées lors de la cristallisation et permettent d'abaisser également la température de recristallisation pour sursaturation du milieu.

En fonction des familles de principes actifs utilisés, il est préférable d'utiliser un mélange ternaire composé de solvants précités contenant 1 à 12% d'eau et de 0,01 à 10% d'agent surfactant et d'une manière tout à fait préférée de 0,05 à 5%.

- 7 -

Ce mélange ternaire peut être préparé en une seule opération ou bien en plusieurs opérations successives en dissolvant d'abord le principe actif dans un des solvants en additionnant éventuellement l'agent tensio-actif puis en complétant avec l'autre solvant.

Le volume et la nature du mélange ternaire à utiliser pour la recristallisation seront choisis en fonction de la classe granulométrique recherchée pour la forme pharmaceutique à étudier et en fonction du rendement prévisible.

Pour un principe actif défini, il est nécessaire d'établir un diagramme ternaire du mélange à utiliser et de définir les proportions des solvants le composant. Le volume du mélange ternaire est tributaire de la solubilité du principe actif au reflux dans ce mélange. Une bonne solubilité est nécessaire pour avoir des concentrations assez élevées dans la masse, car celle-ci est un facteur influent de la croissance des cristaux au cours du refroidissement.

La présence d'eau est nécessaire pour certains surfactants pour assurer une bonne répartition de ceux-ci dans la masse liquide et pour ainsi favoriser son incorporation dans le réseau, former des masses liquides et solides au cours de la recristallisation et influencer ainsi la tension interfaciale liquide/solide. L'effet de proximité en cours de cristallisation peut perturber la croissance régulière des cristaux et conduire à des groupements n'ayant pas une forme bien nette. C'est uniquement la disposition ordonnée dans l'espace des particules qui le composent qui distingue les cristaux, des substances amorphes où la disposition des particules est anarchique.

La température de chauffage du mélange ternaire joue un rôle important. Le mélange ternaire contenant le principe actif à recristalliser est amené à une température la plus proche possible de l'ébullition dudit mélange de manière à assurer une concentration importante de la substance à recristalliser et de manière à pouvoir abaisser, le plus possible, la température de recristallisation de la substance.

La taille des cristaux varie également en fonction des concentrations et des rapports solvant lipophile/solvant hydrophile. La quantité de solvant hydrophile passe par une valeur optimale, comme par exemple,

- 8 -

avec les substances progestatives. Elle se situe entre 2 et 5% en présence d'un solvant de type cétonique, comme la méthyléthylcétone, et ceci pour obtenir une classe granulométrique de 35 à 70 μm , et préférentiellement à 5% pour resserrer cette classe entre 35 à 55 μm .

A 7.5 % avec le même solvant précité, la classe granulométrique remonte entre 70 et 100 μm . L'augmentation de la teneur en solvant hydrophile conduit à des cristaux de taille plus élevée. En outre, le fait d'opérer en milieu plus ou moins dilué, conduit également à des cristaux de taille plus ou moins grande et tributaire du surfactant utilisé. La règle selon laquelle on obtient des cristaux plus petits lorsque le principe actif est en concentration importante dans son milieu de cristallisation en monosolvant, n'est pas toujours vérifiée dans le présent procédé de recristallisation.

La vitesse de refroidissement, la température de début de recristallisation, la nature du mélange ternaire et la concentration en principe actif varient en fonction de la classe granulométrique recherchée et l'apport de frigories, ainsi que l'agitation du milieu seront définis à l'avance pour chaque essai. L'isolement du principe actif par filtration s'effectuera à des températures qui pourront s'échelonner entre +45° et -10°.

La transposition industrielle de ce procédé pour certaines substances a donné lieu à quelques décalages dans la classe granulométrique, c'est ainsi que pour le Promestriène qui sur 1 g donnait des cristaux d'environ 50 μm , a fourni sur un essai de 60 kg une granulométrie de 150 μm . Une mise au point sera nécessaire lors de la transposition industrielle.

Le principe actif est de préférence un composé à structure stéroïdienne et en particulier un dérivé de l'estrane, de l'androstane, du pregnane, du 19-nor pregnane ou du cholestane.

Parmi les dérivés de l'estrane, on pourra citer l'estradiol, l'estrone, l'estriol ou la nor-testostérone, ainsi que leurs éthers et/ou leurs esters. Un exemple plus particulier de dérivé de l'estrane est l'éther propylique du 17-méthyl éther de l'estradiol (Promestriène) ou l'undécanoate de 19-nor testostérone.

- 9 -

Parmi les dérivés de l'androstane, on pourra citer la testostérone, ses éthers et esters en 17, les testostérone substituées en position 4,6,7 ou 16, comme par exemple, la 4-chorotestostérone, la 6-méthyltestostérone, la 7-méthyltestostérone, les esters d'acide gras de la testostérone, comme le cyclopentyl acétate ou le cyclohexyl propionate de testostérone. Les dérivés 17 substitués d'androstène-2, comme le 17 β -acétoxy-17 α -éthynyl-5 α -androstène-2.

Parmi les dérivés du pregnane, on pourra citer la progestérone, ses éthers énoliques, les énamines cycliques ou linéaires, les dérivés 17 α -hydroxylés, les éthers de 17 α -hydroxyprogestérone, les esters de 17 α -hydroxyprogestérone, les progestérone substituées en position 1, en position 6, en position 7 ou en position 16.

Parmi les dérivés 21-hydroxy-pregnène, on pourra citer les molécules cortisoniques comme la cortisone, le cortisol, la prednisone, le médrol, la dexaméthasone, la bétaméthasone ou la triamcinolone.

Parmi les dérivés de la 19-nor progestérone, on pourra citer la 17 α -hydroxy 19-nor progestérone, ses éthers en 17, ses esters en 17, ainsi que les 19-nor progestérone substituées comme la 6-méthyl 17 α -hydroxy 19-nor progestérone, ses éthers en 17 et ses esters en 17, ainsi que le 6-méthyl-3,20-dioxo-17 α -hydroxy-19-nor-4,6-diène et ses esters.

Parmi les dérivés du cholestane, on pourra citer les acides biliaires, le cholestérol et ses esters, l'ergostérol, le stigmastérol, le calciférol.

Les composés micro-cristallins obtenus selon le procédé de l'invention servent de principes actifs dans des compositions pharmaceutiques sèches comme des comprimés ordinaires ou à libération modifiée, des gélules ou des granulés ; ou dans des compositions pharmaceutiques liquides comme des suspensions buvables ou des suspensions injectables pour l'administration intra-musculaire ou intra-articulaire dans des préparations vaginales, comme des suspensions dans des gels bio-adhésifs, des suppositoires ou des ovules.

- 10 -

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter. Ils montrent l'intérêt du présent procédé par rapport au broyage.

EXEMPLE I**MICROCRISTAUX D'HYDROCORTISONE**

Dissoudre au reflux 10 g d'hydrocortisone dans 10 volumes d'un solvant formé de :

- 95,8 % de méthyléthylcétone
- 4,0 % d'eau
- 0,2 % de Tween 20

On maintient le reflux 5 à 10 minutes sous agitation et on s'assure qu'il ne reste plus de particules en suspension. Sous agitation, on refroidit la masse à -10° . On maintient cette température 1 heure et essore les cristaux formés. On lave les cristaux à l'eau et on les sèche sous pression réduite à une température voisine de $50/60^{\circ}$. Les cristaux ainsi formés vont de $25 \times 30 \mu\text{m}$ pour les plus gros à $5 \times 10 \mu\text{m}$ pour les plus petits.

PF_k : $221,5-222^{\circ}$

α_D (méthanol) $+ 156 \pm 2^{\circ}$

EXEMPLE II**MICROCRISTAUX DE DEXAMETHASONE ACETATE**

Dissoudre au reflux 10 g d'acétate de Dexaméthasone dans 4 volumes d'un solvant formé de :

- 89,0 % de méthyléthylcétone
- 10,5 % d'eau
- 0,5 % de Mirj 51

On maintient le reflux pendant 30 minutes. On filtre les particules insolubles et on refroidit le filtrat à -15° . On maintient cette température 1 heure avant d'essorer la masse cristalline. On lave les cristaux à l'eau et les sèche à 60° sous pression réduite. La taille

- 11 -

des cristaux ainsi formés va de 80 x 50 μm pour les plus gros, à 8 x 10 μm pour les plus petits.

PF_K : 226-227°

α_D (Methanol) + 84 \pm 2°

EXEMPLE III

MICROCRISTAUX D'ACETATE DE DEXAMETHASONE

On dissout au reflux 10 g d'acétate de Dexaméthasone dans 4 volumes d'un solvant formé de :

- 87,6 % d'acétone
- 12,0 % d'eau
- 0,4 % de Tween 20

On isole comme à l'exemple précédent et on obtient des cristaux qui vont pour les plus gros de 200 x 75 μm et pour les plus petits de 100 x 50 μm .

PF_K : 228°

α_D (Méthanol) + 86 \pm 2°

EXEMPLE IV

MICROCRISTAUX DE PREDNISONE

On dissout au reflux 10 g de Prednisone dans 5 volumes d'un solvant formé de :

- 94,8 % de méthyléthylcétone
- 5,0 % d'eau
- 0,2 % de Tween 20

On isole comme il est décrit dans les essais précédents (refroidissement -10°). On obtient des cristaux dont la taille maximum est d'environ 55 x 40 μm et la taille minimum 35 x 24 μm .

PF_K : 240° \pm 1°

α_D (Méthanol) + 167° \pm 4°

- 12 -

EXEMPLE V**MICROCRISTAUX D'ACETATE DE NOMEGESTROL**

On dissout au reflux 10 g d'acétate de Nomegestrol dans 6 volumes d'un solvant formé de :

- 94,9 % de Méthanol
- 5,0 % d'eau
- 0,1 % de Tween 20

On laisse revenir très lentement la température sous agitation par refroidissement externe jusqu'à -5°C . On maintient à cette température pendant 15 mn. On sépare la masse cristalline, on l'essore puis on lave à l'eau et on fait sécher sous pression réduite.

Les cristaux ainsi formés vont de $50 \times 25 \mu\text{m}$ pour les plus gros à $10 \times 10 \mu\text{m}$ pour les plus petits.

EXEMPLE VI**MICROCRISTAUX D'ACETATE DE NOMEGESTROL**

On opère comme à l'exemple I, mais on utilise 2 volumes d'un solvant ternaire formé de :

- 92,4 % de Méthyléthylcétone
- 7,5 % d'eau
- 0,1% % de Tween 20

On recueille des microcristaux dont la taille s'échelonne de $100 \times 100 \mu\text{m}$ pour les plus gros à $65 \times 35 \mu\text{m}$ pour les plus petits cristaux.

EXEMPLE VII**MICROCRISTAUX D'ACETATE DE NOMEGESTROL**

On opère comme à l'exemple I, mais on utilise 2 volumes d'un solvant ternaire formé de :

- 13 -

- 94,9 % de méthyléthylcétone
- 5,0 % d'eau
- 0,1 % de Tween 20

On recueille des microcristaux dont la taille s'échelonne de 55 x 40 μm pour les plus gros à 35 x 25 μm pour les plus petits.

EXEMPLE VIII

MICROCRISTAUX D'ACETATE DE NOMEGESTROL

On opère comme à l'exemple I, mais on utilise 2 volumes d'un solvant ternaire formé de :

- 87,9 % de Méthyléthylcétone
- 12,0 % d'eau
- 0,1 % de Twenn 20

On recueille des microcristaux dont la taille s'échelonne de 150 x 65 μm pour les plus gros à 90 x 50 μm pour les plus petits.

EXEMPLE IX

MICROCRISTAUX D'ACETATE DE NOMEGESTROL

On opère comme à l'exemple I, mais en utilisant 1.5 volumes d'un solvant ternaire formé de :

- 94,9 % de méthyléthylcétone
- 5,0 % d'eau
- 0,1 % de Tween 20

On recueille des microcristaux dont la taille s'échelonne de 120 x 40 μm pour les plus gros à 75 x 50 μm pour les plus petits.

EXEMPLE X

MICROCRISTAUX DE PROMESTRIENE

On opère comme à l'exemple I, mais en dissolvant une partie de Promestriène dans 4 volumes d'un solvant ternaire composé de :

- 14 -

- 94,9 % d'Ethanol absolu
- 5,0 % d'eau
- 0,1 % de Tween 20

On recueille les cristaux dont la taille s'échelonne de 300 x 100 μm pour les plus gros à 100 x 50 μm pour les plus petits.

EXEMPLE XI

MICROCRISTAUX DE PROMESTRIENE

On opère comme à l'exemple précédent, en dissolvant 30 kg de Promestriène dans 3 volumes d'un solvant ternaire composé de :

- 94,8 % de Méthyléthylcétone, soit 85,320 l
- 5,0 % d'eau, soit 4,500 l
- 0,2 % de Tween 20, soit 0,180 l

On refroidit à -10° . Après 15 mn à cette température, on filtre les cristaux formés. On les lave à l'eau et on les sèche en étuve sous pression réduite vers 35° . Les cristaux ainsi recueillis ont une taille qui s'échelonne de 125 x 100 μm pour les plus gros à 80 x 50 μm pour les plus petits.

Les produits qui ont servi à cette étude (bruts, broyés et microcristallisés) ont été étudiés par analyse thermique différentielle.

Des études séparées entre un produit brut et broyé (C114 et C114B) entre deux produits broyés (C108B et C114B) et un produit brut et microcristallisé (C109 et C109M) ont donné les résultats suivants :

- entre les essais C108B, C114B et C114 dans des conditions expérimentales identiques pour le domaine de température allant de 12° à 142°C , ces trois produits présentent lors de l'analyse calorimétrique différentielle à balayage de température des comportements similaires. (Figures 2,3,4,5 et 6)

Les fusions de ces composés sont semblables entre elles, avec une température se situant aux alentours de 64°C et une enthalpie de

- 15 -

fusion située entre 72 et 74 joules/gramme.

Le microcristallin à une température de fusion de 64, 57°C et une enthalpie de fusion située à 73.2 j/g, donc comparables aux autres produits.

EXEMPLE XII

MICROCRISTAUX D'ACETATE DE NOMEGESTROL

On a procédé à deux essais de cristallisation, selon le procédé de l'invention, à partir de 30 kg d'acétate de Nomégestrol.

Le produit est dissout dans 4 volumes d'un solvant ternaire formé de :

- 94,9 % de Méthanol
- 5,0 % d'eau
- 0,1 % de Tween 20

Le produit cristallin recueilli présente la gamme de granulométrie suivante (au granulomètre Laser COULTER LS130) :

- essai 1 : lot 037 MC2 (Figure 7)
- essai 2 : lot 037 MC3

Pour ces deux essais, les résultats sont statistiquement comparables pour une classe granumétrique dont toutes les particules sont < à 100 μ m.

Par broyage de différents lots industriels, on constate une grande irrégularité (voir courbes des lots 23, 27, 33, 35) dans les classes granulométriques. (Figures 17 à 20)

EXEMPLE XIII

Des essais ont été effectués sur des charges plus importantes de 40, 60 et 90 kg, selon la technique décrite à l'exemple XII et ont donné d'aussi bons résultats.

- 16 -

Un essai sur 90 kg (référence S4-lot 3) a donné l'analyse granulométrique suivante : (voir Figure 16)

EXEMPLE XIV**MICROCRISTAUX DE PROGESTERONE**

On opère comme dans les exemples précédents en dissolvant le produit au reflux dans 6 volumes d'un solvant formé de :

- 93,4 % d'éthanol
- 6,0 % d'eau
- 0,6 % de Tween 40

On sépare à froid les cristaux formés que l'on lave à l'eau et sèche. Les cristaux ainsi formés vont de 150 x 80 μm pour les plus gros et 10 x 20 μm pour les plus petits.

PF_K : $125^\circ \pm 2^\circ$

α_D (Dioxane) $+170 \pm 4^\circ$

EXEMPLE XV**MICROCRISTAUX DE 17 β -ACETOXY-17 α -ETHYNYL-5 α -ANDROSTEN-2**

On opère comme dans les exemples précédents en dissolvant le produit au reflux dans 4 volumes d'un mélange composé de :

- 96,0 % d'acétate d'éthyle
- 3,2 % d'eau
- 0,8 % de Tween 20

On isole comme décrit précédemment dans les exemples précédents. Les cristaux ainsi formés ont une granulométrie moyenne de 40 à 60 μm .

PF_K : $125 - 129^\circ$

EXEMPLE XVI**MICROCRISTAUX D'ANDROSTANOLONE (4-DIHYDROTESTOSTERONE)**

On opère comme dans les exemples cités précédemment en dissolvant le produit au reflux dans 7,5 volumes d'un solvant formé de :

- 17 -

- 91,8 % de Méthanol
- 8,0 % d'eau
- 0,2 % de Tween 20

On sépare à froid les cristaux formés que l'on lave à l'eau et sèche. Les cristaux ont une granulométrie moyenne de 120 μ m.

PF_K : $182^\circ \pm 2^\circ$

α_D (alcool) : $+30 \pm 2^\circ$

Une étude d'analyse thermique différentielle a été effectuée sur des lots industriels acétate de Nomégestrol avant broyage, après broyage et après microcristallisation :

- échantillons A et B pour l'acétate de Nomégestrol avant broyage (Figure 8)
- échantillons C et D pour l'acétate de Nomégestrol après broyage (Figure 9)
- échantillons E et F pour l'acétate de Nomégestrol après microcristallisation.

L'objet de l'invention : la microcristallisation, est effectuée sur le produit avant broyage.

RESULTATS :

Les températures d'essai vont de 290 à 525°K. On n'a pas trouvé de transition solide-solide. Les transitions solide-liquide ont été, selon les échantillons, de 178,1 à 179,1°C.

L'enthalpie de transition est d'environ 6,8 joules/gramme.

Les écarts de température pour les transitions solide-liquide ont été les plus faibles pour les échantillons E et F provenant du produit microcristallisé selon le procédé revendiqué. (Figure 1)

Une analyse thermogravimétrique a été effectuée sur un échantillon (8), produit de départ. Sur ce type de produit aux températures d'essai de 25°C à 700°C, la perte de masse est quasi-totale vers 400°C. (Figure 10)

Il est possible également d'étudier les classes granulométriques obtenues par le procédé de microcristallisation à l'aide d'un analyseur

- 18 -

d'image muni d'un logiciel VIDS IV.

Sur le produit recristallisé industriellement selon le procédé de l'exemple XII (référence 037 MC2) on a effectué une étude sur ce type de matériel.

Les résultats sont exprimés en μm pour les dimensions (paramètre et longueur) et en μm^2 pour les surfaces.

Ce type d'analyse permet de confirmer les résultats obtenus par granulométrie Laser.

Sur un champ de petites particules, on a relevé des particules de 9 à 16 μm représentatives de celles observées par granulométrie au Laser.

Une analyse des plus grosses particules a donné des dimensions voisines de 70 μm , valeur également obtenue au granulomètre Laser.

L'étude chromatographique (HPLC) a permis de démontrer l'influence néfaste du broyage.

Pour l'acétate de Nomégestrol, cette dégradation peut s'évaluer à environ 0,2%.

Quelques exemples de lots industriels mettent en évidence ce phénomène :

- Ref. 028 et 031 : lots avant broyage (Figure 13)
- Ref. 028B et 031B : ces mêmes lots après broyage. (Figure 13)

Les analyses par HPLC ont été effectuées à deux longueurs d'ondes différentes (245 et 290 nm) pour mieux séparer les impuretés de type 3-céto delta-4 de celles du 3-céto delta-4,6 pregnadiène.

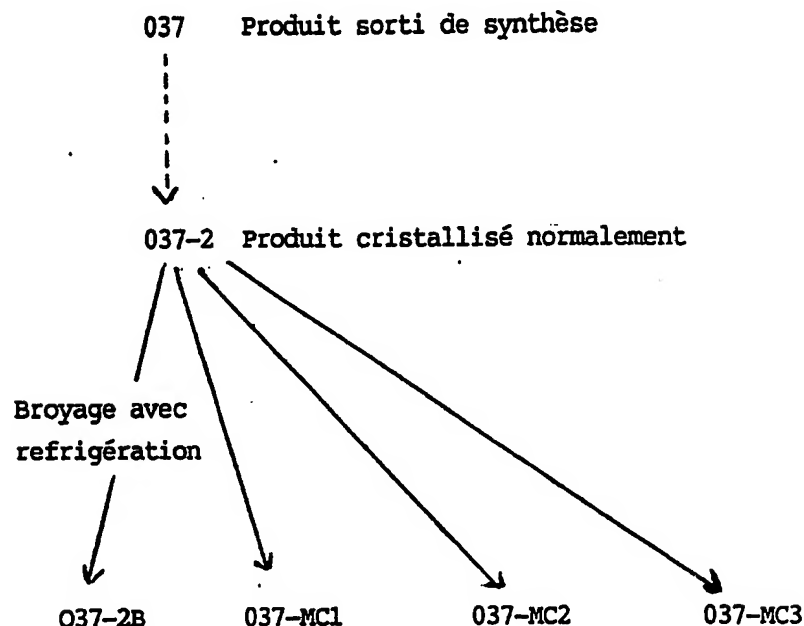
Pour remédier à cette dégradation, il a été envisagé plusieurs techniques :

- l'une consistait à broyer en refroidissant l'appareillage et l'autre utilisait la technique de cristallisation selon l'invention.

- 19 -

Pour être comparatif et valider la technique selon l'invention, on a mis en pratique ces deux techniques sur un même lot de principe actif.

SCHEMA DE L'ETUDE



Les lots définis 037-MC1 à 3 sont 3 essais de recristallisation sur des unités opératoires de 30 kg pour confirmer la validité de la méthode décrite en classe de granulométrie. (Figures 7,11 et 12)

Les HPLC sur ces produits obtenus ont été effectués dans les mêmes conditions que celles citées précédemment.

Ces essais démontrent amplement que :

- le broyage même effectué avec réfrigération, n'empêche pas le produit de se dégrader (Figure 14)
- la cristallisation, selon le procédé de l'invention, permet d'obtenir un principe actif de meilleure qualité et cela dans une classe granulométrique recherchée sans avoir à recourir à une technique de broyage (Figure 15)

- 20 -

Ce phénomène de dégradation chimique est également constaté sur d'autres produits stéroïdiens, à des degrés plus ou moins importants, selon les principes actifs.

Les exemples suivants de formulation illustrent l'utilisation des produits microcristallisés de l'invention et en particulier de composés dérivés du pregnane.

La classe granulométrique mentionnée est la plus représentative du produit (> 80 %).

EXEMPLE XVII**COMPRIMES A LIBERATION RETARDEE**

Formule unitaire des dosages différents :

Acétate de Nomégestrol microcristallisé	
(200 à 300 μ m)	1,25 à 10,00 mg
Aérosil 200	0,37 à 0,50 mg
Préciról ATO 5	1,85 à 2,25 mg
Méthocel E.4	55,00 à 70,00 mg
Avicel PH 101	10,00 à 20,00 mg
Lactose QSP pour 1 comprimé de	185,00 à 200,00 mg

EXEMPLE XVIII**COMPRIMES A LIBERATION ACCELEREE**

Formule unitaire des dosages différents :

Acétate de Nomégestrol microcristallisé	
(< 50 μ m)	1,25 à 10,00 mg
Aérosil 200	0,37 à 0,50 mg
Préciról ATO 5	1,85 à 2,00 mg
Avicel PH 102	50,00 à 70,00 mg
Explotab ou Polyplasdone XL	5,00 à 25,00 mg
Lactose QSP pour 1 comprimé de	185,00 à 225,00 mg

EXEMPLE XIX**COMPRIMES D'ACETATE DE NOMEGESTROL**

- 21 -

Formule unitaire des dosages différents :

Acétate de Nomégestrol microcristallisé		
(200 à 300 μm)	1,25 à	10,00 mg
Aérosil 200	0,37 à	0,50 mg
Précirol ATO 5	1,85 à	2,25 mg
Avicel PH 101	55,00 à	70,00 mg
Lactose QSP pour 1 comprimé de	185,00 à	220,00 mg

Le traitement des résultats par la fonction de distribution de WEIBULL [D.GIBASSIER et Al., STP PHARMA, 1(10), 967-973 (1985)] démontre une différence significative entre ces trois formulations.

Les formes des courbes de dissolution, représentées par le paramètre β de cette fonction, donnent 0.148 pour une forme à libération rapide, 1.015 pour une forme à libération normale et 1.914 pour une forme à libération prolongée; (Figure 21)

Le procédé de l'invention permet donc de réaliser des classes granulométriques d'un principe actif adaptées aux besoins des formes à réaliser.

On constate que ces deux formes pharmaceutiques, réalisées à partir de lots industriels, ont une lyodisponibilité équivalente.

EXEMPLE XX

FORME DEPOT INJECTABLE A BASE DE MEDROXY PROGESTERONE OU DE NOMEGESTROL
SOUS FORME D'ACETATES

Formule unitaire pour 1 flacon de 5 ml :

Acétate de médroxyprogesterone microcristallisé	
ou Acétate de Nomégestrol microcristallisé	
(15 à 40 μm)	500,00 mg
Polyéthylène glycol 4000	200,00 mg
Conservateurs	0,006 mg
Chlorure et citrate de sodium	0,15 mg
Eau pour injectable QSP	5,00 mg

- 22 -

EXEMPLE XXI

CAPSULE VAGINALE OU GYNECOLOGIQUE

a) Formule unitaire pour 1 capsule :

Progestérone microcristallisée	
(200 à 300 μ m)	50 à 500,00 mg
Vaseline officinale	0,200 g
Sesquioléate de sorbitol	0,200 g
Perhydrosqualène synthétique	1,85 g

Enveloppe sèche : gélatine, glycérine, stabilisateurs
pour 1 capsule molle pesant 2,55 g

b) Acétate de Nomégestrol microcristallisé ..	20,00 mg
Witepsol H35 et H37 QSP 1 ovule de	2,8 g

EXEMPLE XXII

GEL BIOADHESIF A USAGE CUTANE OU GYNECOLOGIQUE

Formule pour 100 g :

Progestérone microcristallisée	2,0 à 3,0 g
Polyéthylène glycol	4,0 à 6,0 g
Polymères carboxypolyvinyliques	0,5 à 1,0 g
Conservateurs	0,3 mg
Triéthanolamine QSP pH 6,5	
Eau purifiée	100,0 g

EXEMPLE XXIII

MOUSSE GYNECOLOGIQUE BIOADHESIVE

Formule pour 1 flacon doseur (2,5 ml) de 50 g :

Progestérone microcristallisée	2,0 à 5,0 g
Polymère carboxypolyvinylique	0,5 %
Isobutane	5,5 %
Excipient base F25/1 QSP	50,0 g

- 23 -

Agiter la suspension avant utilisation

Dose distribuée de 100 à 250 mg.

EXEMPLE XXIV

IMPLANTS

Formule pour 100 g de matière à extruder :

Acétate de Nomégestrol	5,0 g
Polyorthocarbonates QSP	100,0 g

La température du mélange ne doit pas excéder 185° pour ne pas altérer la forme cristalline du principe actif.

EXEMPLE XXV

DISPOSITIF INTRA-UTERIN AVEC RESERVOIR

Par réservoir de Silastic de 2.5 à 3.5 cm de long pour une épaisseur de 0.4 à 0.8 mm et de 2 mm de diamètre.

Pour 100 g de suspension :

Progestérone microcristallisée (80/250 μ m)	0,600 à 1,0 g
---	---------------

en suspension dans :

Agent de suspension	0,5 g
Perhydrosqualène synthétique QSP	100,0 g

EXEMPLE XXVI

PATCH

Contenu du réservoir - Préparation pour 100 g :

Acétate de nomégestrol microcristallisé (80/250 μ m)	0,5 g
Polymère carboxypolyvinylique	0,2 g
Silice colloïdale	0,2 g

- 24 -

Huile de silicone QSP 100,0 g

A partir de substances dérivées des estranes :

EXEMPLE XXVII**COMPRIMES**

Formule unitaire : -

Estradiol microcristallisé (10/50 μ m) ...	1,0 à	2,0 mg
Kollidon 25	10,0 à	20,0 mg
Kollidon 90	5,0 à	10,0 mg
Avicel Ph 102	25,0 à	50,0 mg
PEG 6000	1,0 à	2,0 mg
Aérosil 200	1,0 à	2,0 mg
Précirol ATO 5	1,5 à	3,0 mg
Polyplasdone XL	2,5 à	5,0 mg
Lactose QSP pour 1 comprimé	185,0 à	220,0 mg

EXEMPLE XXVIII**GELS BIOADHESIFS D'ESTRADIOL OU DE PROMESTRIENE**

Formule pour 100 g de gel :

Estradiol ou Promestriène microcristallisé	1,0 à	2,0 g
Propylène glycol	5,0 à	10,0 g
Polymères carboxypolyvinyliques	0,5 à	1,0 g
Conservateurs		0,3 mg
Triéthanolamine QSP pH 6-6,5		
Eau purifiée QSP		100,0 g

EXEMPLE XXIX**CAPSULE VAGINALE**

Formule pour 1 capsule :

Estradiol microcristallisé	1,0 mg
Labrafil M 1944 CS	0,5 g
Perhydrosqualène	1,3 g

- 25 -

Enveloppe sèche : gélatine, glycérine, stabilisateurs
pour 1 capsule molle de 2,1 g

EXEMPLE XXX

PATCH

Contenu du réservoir - Préparation pour 100 g :

Estradiol microcristallisé (80/100 μ m) ..	0,5 à	1,0 g
Aérosil		0,5 g
Perhydrosqualène synthétique QSP pour....		100,0 g

A partir de substances dérivées des androstanes :

EXEMPLE XXXI

FORME COMPRIMES

Formule unitaire pour 1 comprimé de 380 mg :

17 β -acétoxy 17 α -éthynyl 5 α -androsten-2- microcristallisé	20,0 mg
Avicel PH 101	91,20 mg
Aérosil	0,45 mg
Précirol ATO 5	7,60 mg
Explotab	4,30 mg
Lactose	256,45 mg

Cette forme a une meilleure biodisponibilité que celle décrite
précédemment dans la littérature.

EXEMPLE XXXII

GEL GYNECOLOGIQUE

Formulation pour 100 g :

Androstanolone (DHT) microcristallisé ...	2,50 g
Propylène glycol	2,50 g
Transcutol	5,00 g

- 26 -

Conservateurs	0,08 g
Agent viscosifiant (TEA)	0,25 g
Polymères carboxypolyvinyliques	1,50 g
Eau purifiée QSP	100,00 g

EXEMPLE XXXIII**CAPSULE ORALE**

Heptylate de Testostérone microcristallisé	50,00 mg
Acide oléique QSP pour 1 capsule	250,00 mg

Enveloppe : gélatine, conservateurs, glycérine

A partir de substances dérivées des 21-hydroxy prégnènes :

EXEMPLE XXXIV**COMPRIMES ORAUX**

Formule unitaire pour 1 comprimé :

Prédnisone microcristallisée (80/150 μ m) ..	2,50 mg
Avicel PH 102	50,00 mg
Aérosil	1,80 mg
Précirol ATO 5	2,00 mg
Lactose QSP 1 comprimé	128,70 mg

EXEMPLE XXXV**COMPRIMES ORAUX**

Formule unitaire pour 1 comprimé :

Prédnisone microcristallisée (80/150 μ m) ..	0,50 mg
Avicel PH 102	50,00 mg
Aérosil	1,70 mg
Précirol ATO 5	2,00 mg
Lactose QSP 1 comprimé	130,00 mg

EXEMPLE XXXVI**POUR APPLICATION CUTANÉE**

- 27 -

Formulation pour 100 g :

Acétate de Dexaméthasone microcristallisé (100 à 325 μm)	0,05 à 0,10 g
Polyéthylène glycol	5,00 g
Polymères carboxypolyvinyliques	1,00 g
Triéthanolamine QSP pH 6,5	
Eau purifiée QSP	100,00 g

EXEMPLE XXXVIISUSPENSION INJECTABLE

Formulation unitaire pour 1 ampoule de 2 ml :

Acétate de Dexaméthasone microcristallisé ($< 80 \mu\text{m}$)	10,00 mg
---	----------

Soluté de suspension :

Polysorbate 80	0,015 g
Carboxyméthylcellulose sodique	0,010 g
Chlorure de sodium	0,010 g
Eau p.p.i QSP	2,00 ml

LEGENDES DES FIGURES

La figure 1A/21 décrit la détermination de l'état de transition vitreux

- début du pic = 171,4°

$K_1 = 2.474$

$S(K_1) = -3,1993$

- fin du pic = 201,1°C

$K_2 = 2.920$

$S(K_2) = -2,7929$

Enthalpie = -1,182E + 003m J

ou -1,598E + 001 cal/g

ou -6,679E + 001 J/g

Pic endothermique

TP = 181,519107667

Sommet de la température du pic : 179,7°C

Détermination de l'état de transition vitreux

Gamme de température pour la détermination Tg

- température de début = 171,5°C

- température de fin = 181,9°C

les trois températures vitreuses sont : 173,8° - 178,3° et 179,4°C

Pente = -5,74403141606

La figure 1B/21 décrit la détermination de l'état de transition vitreux

- Début du pic = 172,6°C

$K_1 = 2.401$

$S(K_1) = -2,1753$

- Fin du pic = 198,5°C

$K_2 = 2.791$

$S(K_2) = -1,8858$

Enthalpie : -9,665E + 002 mJ

ou -1,639E + 001 cal/g

ou -6,855E + 001 J/g

Pic endothermique TP = 181,3857774333

FEUILLE DE REMPLACEMENT

- 29 -

Sommet de la température du pic = 179,6°C

Détermination de l'état de transition vitreux

Gamme de températures pour la détermination de Tg

- température de début = 174,2°C
- température de fin = 181,1°C

Les trois températures vitreuses sont : 176,7° - 178,8° et 179,7°C

Pente = 7,91818986688

La figure 2A/21 donne :

- la température initiale : 285,2°K
- la température finale : 379,3°K
- la vitesse de balayage : 2,00 C/mn
- la gamme d'amplification : 1.000 mV
- la masse de l'échantillon : 37,200 mg
- la vitesse de saisie de l'échantillon : 2,08s
- la conservation : 1.357 points

La figure 2B/21 donne la détermination de l'état de transition vitreux.

Gamme de températures pour la détermination de Tg :

- température de début : 61,79°C
- température de fin : 66,63°C

Les trois températures vitreuses ont été : 64,0° - 64,79° et 65,38°C

Variation de Cp = 6,64 cal/g en C

Intégration avec une ligne de base linéaire

- début du pic = 62,06°C
- fin du pic = 74,23°C

Démarrage de la température = 64,89°C

Enthalpie = -0,27672E + 004 m J

ou -0,74389E + 002 J/g

ou -17796E + 002 cal/g

ou -0,66202 + 0,03 mcal

Pic endothermique

Sommet de la température du pic = 66,56°C

La figure 3A/21 (ref.DEE C114B) donne :

- la température initiale : 285,2°K
- la température finale : 525,0°K
- la vitesse de balayage : 2,00 C/mn
- la gamme d'amplification : 1.000 mV
- la masse de l'échantillon : 25,400 mg
- la vitesse de saisie de l'échantillon : 3,68s
- la conservation : 1.955 points

La figure 3B/21 donne la détermination de l'état de transition vitreux

Gamme de températures pour la détermination de Tg

- température de début = 62,29°C
- température de fin = 66,57°C

Les trois températures vitreuses ont été : 64,1° - 64,55° et 64,98°C

Variation de Cp = 4,56 cal/g en C

Intégration avec une ligne de base linéaire

- début du pic = 62,16°C
- fin du pic = 75,38°C

Température de démarrage = 64,62°C

Enthalpie = -0,18837E + 004 mJ

ou -0,45064E + 003 mcal

ou -0,74161E + 002 J/g

ou -0,17742E + 002 cal/g

Pic endothermique

Sommet de la température du pic = 66,44°C

- 31 -

La figure 4/21 donne :

- la température initiale : 285,2°K
- la température finale : 415,2°K
- la vitesse de balayage : 2,00 C/mn
- la gamme d'amplification : 1.000 mV
- la masse de l'échantillon : 42,200 mg
- la vitesse de saisie de l'échantillon : 2,08s
- la conservation initiale : 1.875 points
- la conservation finale : 1.875 points dans le dossier

Intégration avec une ligne de base linéaire

- début du pic = 61,16°C
 - fin du pic = 73,61°C
- Démarrage de la température = 64,75°C
- Enthalpie = -0,30705E + 004 mJ
- ou -0,73458E + 003 mcal
- ou -0,72762E + 002 J/g
- ou -0,17407E + 002 cal/g

Pic endothermique

Sommet de la température du pic = 66,69°C

Détermination de l'état de transition vitreux

Gamme de température pour la détermination de Tg

- température de début = 61,16°C
- température de fin = 66,63°C

Les trois températures vitreuses ont été : 63,7° - 64,22° et 65,24°C

Variation de Cp = 5,17 cal/g.C

La figure 5A/21 (Ref.DEE C.114) donne :

- la température initiale : 285,2°K
- la température finale : 415,2°K
- la vitesse de balayage : 2,00 C/mn
- la gamme d'amplification : 1.000 mV
- la masse de l'échantillon : 61,600 Mg
- la vitesse de saisie de l'échantillon : 2,08s
- la conservation : 1.875 points

FEUILLE DE REMPLACEMENT

La figure 5B/21 donne la détermination de l'état de transition vitreux

Gamme de températures pour la détermination de Tg

- température de début = 57,84°C
- température de fin = 67,04°C

Les trois températures vitreuses ont été : 63,6° ; 64,31° et 65,52°C

Variation de Cp = 5,24 cal/g en C

Intégration avec une ligne de base linéaire

- début du pic = 57,08°C
- fin du pic = 77,00°C

Température de démarrage = 64,78°C

Enthalpie = -0,45478E + 004 mJ

ou -0,10879E + 004 mcal

ou -0,73828E + 002 J/g

ou -0,17662E + 002 cal/g

Pic endothermique

Sommet de la température du pic = 66,90°C

La figure 6/21 donne :

- la température initiale : 285,2°K
- la température finale : 415,2°K
- la vitesse de balayage : 2,00 C/mn
- la gamme d'amplification : 1.000 mV
- la masse de l'échantillon : 35,800 mg
- la vitesse de saisie de l'échantillon : 2,08s
- la conservation : 1.875 points

Détermination de l'état de transition vitreux

Gamme de températures pour la détermination de Tg :

- température de début = 61,65°C
- température de fin = 67,04°C

Les trois températures vitreuses ont été : 64,4°, 64,57° et 65,59°C

Variation de Cp = 7,48 cal/g en C

FEUILLE DE REMPLACEMENT

- 33 -

Intégration avec une ligne de base linéaire

- début du pic = 61,65°C

- fin du pic = 73,26°C

Température de Démarrage : 64,65°C

Enthalpie = -0,26606E + 004 mJ

ou -0,62695E + 003 mcal

ou -0,73203E + 002 J/g

ou -0,17512E + 002 cal/g

Pic endothermique

Sommet de la température du pic = 66,90°C

La figure 7/21 fournit :

(28.08.1990 - 9h10)

Analyse de la taille de particules par Coulter^(R) LS Ref. A00890.S 18

Nom du dossier : A0 890 S18 Groupe ID : A0 890

Echantillon ID : TX 066 Lot 037 MC 2

Numéro d'essai : 6

Opérateur : A.P.C SIMM

Commentaires - dispersion : glycérol et ultra-sons dans Coultronic (Fr)

Temps du début : 10 h 42 - le 25 Août 1990

Longueur de l'essai : 90 s

Obscurcissement : 6%

Obscurité PIDS : 30%

Modèle optique : Fraunhofer PIDS compris

PC : version 1:10 à 13h07 - Vendredi 2 Mars 1990

Statistiques de volume (arithmétique) A0 890.S18

Calculs de 0,10 µm à 834,40 µm

Volume : 100,0 %

Moyenne 22,49 µm limites de confiance à 95% 19,42-25,56 µm

Médiane 19,72 µm déviation standard : 15,67 µm

Rapport moyenne/médiane : 1,141

Variance 245,5 µm²

Mode : 29,60

Coefficient de variation : 69,66 %

FEUILLE DE REMPLACEMENT

Obliquité : 7,016e - 0,01 oblique vers la droite

Kurtosis : -1,088e - 0,01 Platykurtic

% >	10,00	25,00	50,00	75,00	90,00
Taille en μm :	45,20	32,64	19,72	10,10	3,771

La figure 8A/21 :

Intégration avec une ligne de base linéaire

1. Démarrage du pic = 173,9°C

$K_1 = 2.490$

Pic endothermique TP = 181,881617

Sommet de la température du pic = 180,1°C

Echantillon A

La figure 8B/21

2. Sommet de la température du pic = 180,2°C

Détermination de l'état de transition vitreux

Gamme de températures pour la détermination de Tg :

- température initiale = 169,5°C

- température finale = 181,5°C

Les trois températures vitreuses ont été : 176,4, 178,1 et 179,5°C

Pente = -6,4818199304

La figure 9A/21

Echantillon C

Gamme de températures pour la détermination de Tg :

- température initiale : 173,5°C

- température finale : 180,5°C

Les trois températures vitreuses ont été : 177,2, 178,9 et 179,4°C

Pente = -11,8392024107

TP = 181,252441

Sommet de la température du pic = 179,0°C

La figure 9B/21

Echantillon D

Détermination de l'état de transition vitreux

FEUILLE DE REMPLACEMENT

Gamme de températures pour la détermination de Tg :

- température initiale = 173,5°C
- température finale = 181,0°C

Les trois températures vitreuses ont été : 178,0 - 179,1 et 179,7°C

Pente = -21,4280794192

La figure 10/21

Cette perte de masse s'effectue en 3 étapes (DTG mg/mn) : 54/55 mn - 72/74 mn et 87/88 mn).

La perte totale constatée est de 36 mg, soit 94,8% de l'échantillon.

Courbe noire : perte de masse

bleue : température de l'essai

violette : DTG (mg/mn)

La figure 11/21

Analyse de la taille des particules par Coulter^P LS 9h39 - 28 Août 1990 - AO 889.S.01

Nom du dossier : AO 889.S01

Groupe ID : AO 889

Echantillon ID : TX 066 lot 037 MC1

Nombre d'essai : 1

Opérateur APC Simm

Commentaires : Dispersion Nonidet et Ultra-sons

Coulter France - Nomegestrol Acetate

Heure de démarrage : 11h55 - 24 Août 1990

Durée de l'essai : 91 sec.

Obscurcissement : 5%

Obscurité PIDS : 23%

Modèle optique : Fraunhofer PIDS compris

PC : version 1.10 13h07 Vendredi 2 Mars 1990

Statistiques de volume (arithmétique) AO 889.S

Calculs de 0,10 µm à 834, 40 µm

Volume : 100,0 %

Moyenne : 32,93 µm

Médiane : 31,12 µm

Rapport moyenne/médiane : 1,058

FEUILLE DE REMPLACEMENT

Mode : 44,70 μm

Limites de confiance à 95% : 29,02-36,84 μm

Deviation standard : 16,96 μm

Variance : 398,4 μm^2

Coefficient de variation : 60,61 %

Obliquité : 3,640e - 001 oblique vers la droite

Curtosis : 5,857e - 001 Platykurtique

%	10,00	25,00	50,00	75,00	90,00
Taille en μm	61,21	47,02	31,12	17,27	7,31

La figure 12/21 montre l'étude au microscope d'un échantillon d'acétate de Nomegestrol (TX 066)

Echantillon MC 2

Surface du champ : 30.543,81

Calibrage : 0,2717 mcm/pixel

Champ : 1 Classe : 2

<u>Caractéristique</u>	<u>Surface</u>	<u>Périmètre</u>	<u>Dimension en longueur</u>
1	60.181	34.189	13.055
2	96.954	38.947	14.827
3	45.634	26.169	9.2551
4	69.116	33.109	12.772
5	58.409	30.959	12.107
6	53.277	29.411	10.818
7	37.807	28.331	12.375
8	49.732	29.488	11.273
9	59.295	29.303	10.788
10	48.292	27.650	9.6381
11	49.474	27.094	10.229
12	39.727	27.849	11.145
13	57.818	31.689	11.848
14	32.490	24.579	9.6381
15	44.231	25.782	9.4914

FEUILLE DE REMPLACEMENT

- 37 -

16	29.832	22.428	7.9550
17	102.086	40.780	15.910
18	46.188	30.739	13.058
19	47.443	30.379	12.261
20	50.877	28.224	10.233
Total	1078.86	597.098	228.675
Moyenne	53.943	29.855	11.434
DéviatiOn standard	18.281	4.4267	1.9422

Les figures 13A.1/21 - 13A.2/21 - 13B.1/21 et 13B.2/21

NMA 028-028B-031 et 031B Eau 991

028001.DT3 : 30 Mai 1991 13h50

Echelle des Y : 0,008 AU/FS

Temps d'échantillonnage : 21 msec. 4

Sens : normal

Résolution 3 μ m

Gamme de temps : 2.4 à 25 mn

Intervalle : 1 sec

Ligne de base : en dehors

Adoucissement : 5 points

Dérivation : 0,002 AU/mn

Largeur : 0,001 mn

Double durée : 30 mn

Nom de l'échantillon : TX (1-00-1)

Vitesse du papier : 4 mm/mn

Colonne ultra-sphère ODS : 4,6 mm ID x 250 mm

Matériau de remplissage : C.18

Phase mobile : acétonitrile 360 MeOH 240 H 20 400

Vitesse d'écoulement : 1,3 ml/mn

Pression 2300 PSI

Pente 0,001 AU/mn

Hauteur : 0,0002 AU

Surface minimale : 0,00002 AU/mn

PIC négatif : en dehors

La figure 16/21

Analyse de la taille des particules au Coulter^(R) LS

Nom du dossier : S4-3 02 Groupe ID : 881 # 91

Echantillon ID : TX 066 Ref. S4 Lot 3

Numéro d'essai : 2

Opérateur : R.J.B.C

Commentaires - milieu : eau dispersion : 1% v/v NONIDET dans DH₂O et
U/S ACETATE DE NOMEGESTROL Ech. Théramex via France

Temps du début : 15 h 37 - le 24 Juin 1991

Longueur de l'essai : 91 s

Obscurcissement : 8%

Obscurité SDIP : 54%

Modèle optique : Fraunhofer PIDS compris

PC : version 1.44 à 14h20 - Mercredi 30 Janvier 1991

Statistiques de volume (géométrique) S4-3.S02

Calculs de 0,10 µm à 900,00 µm

Volume : 100,0 %

Moyenne 34,76 µm limites de confiance à 95% 27,20-44,41 µm

Médiane 40,33 µm déviation standard : 1.251

Rapport moyenne/médiane : 0,862

Variance 1.564

Mode : 42,62 µm

Coefficient de variation : 35,25 %

Obliquité : -1.270 oblique vers la gauche

Kurtosis : 3,027 Leptokurtique

% >	10,00	25,00	50,00	75,00	90,00
Taille en µm :	134.6	77.82	40.33	19.43	8.917

La figure 17/21

Analyse de la taille des particules par Coulter^R LS 16h24 11 Mai 1990

023 S 03

Nom du dossier : 023 S 03

Groupe ID : 023

Echantillon ID : TX 066 023

Nombre d'essais : 3

FEUILLE DE REMPLACEMENT

- 39 -

Opérateur : Martine JULIN
Commentaires : dispersant Coulter avec anti-mousse
Heure de démarrage : 13h33 9 Mai 1990
Durée de l'essai : 61 sec.
Obscurcissement : 9%
Modèle optique : Fraunhofer
PC Version : 1.10 13h07 Vendredi 2 Mars 1990
Statistiques de volume (arithmétique) 023.S 03
Calculs de 0,10 μm à 834,40 μm
Volume : 100,0%
Moyenne : 59,70 μm
Médiane : 53,75 μm
Rapport moyenne/médiane : 1,111
Mode : 73,31 μm
Limite de confiance à 95% : 49,10 - 70,30 μm
Déviation standard : 54,07 μm
Variance : 2923 μm^2
Coefficient de variation : 90,57%
Obliquité : 3,930c - 000 oblique vers la droite
Kurtosis : 3,530c - 001 Platykurtique

La figure 18A/21 Volume %

Nom du dossier : 027-S01
Groupe ID : 027
Identification de l'échantillon : TX 066 027
Nombre d'essais : 14
Opérateur : Martine JULIN
Remarques : dispersant Coulter avec anti-mousse
Temps de démarrage : 9 Mai 1990 - 14h34
Durée de l'essai : 61 s
Obscurcissement : 12%
Modèle optique : Fraunhofer
PC : version 1.10 - 13h07 le Vendredi 2 Mars 1990
Statistique de volume (arithmétique) 027 S 01
Calculs de 0,10 μm à 834,40 μm
Volume 100,0 %

FEUILLE DE REMPLACEMENT

- 40 -

Moyenne : 69,86 μm Médiane : 70,30 μm

Rapport moyenne/médiane : 0,994

Mode : 86,45 μm Limites de confiance à 95% : 61,10 - 78,61 μm Déviation standard : 44,67 μm Variance : 1995 μm^2

Coefficient de variation : 63,94%

Obliquité : 1,361e = 000 oblique vers la droite

Kurtosis : 5,038e + 000 Leptokurtique

Les figures 20A/21 et 20B/21

Statistiques de volume (arithmétique) 035B - S01

Calculs de 0,10 μm à 834,40 μm

Volume : 100%

La figure 21A.1/21 $t_0 = 00:07$ $t_d = 03:36$ $F_{\infty} = 17,5$ $\beta = 1,914$ $RSD = 0,04813$

- 1 - statut de l'essai
- 2 - élimination
- 3 - remplacement
- 4 - mode graphique
- 5 - rapport d'impression
- 6 - isolation
- 7 - adaptation au mode

Système de dissolution des comprimés Philips PU 8620 V1.0 date 04/10/91
temps

La figure 21A.2/21 $t_0 = 00:00$ $t_d = 254:48$ $F_{\infty} = 461,4$ $\beta = 0,148$ $RSD = 0,30028$

- 1 - statut de l'essai
- 2 - élimination
- 3 - remplacement

FEUILLE DE REMPLACEMENT

- 41 -

4 - mode graphique

5 - rapport d'impression

6 - isolation

7 - adaptation au mode

Système de dissolution des comprimés Philips PU 8629 V1,0 date 14/10/91
temps

La figure 21B.1/21G XVIII 190 meilleure adaptation selon Weibull G XVIII 182 $t_0 = 00:07$ $t_d = 00:47$ $F_{\infty} = 26,4$ $\beta = 1,096$ $RSD = 0,03932$

Système de dissolution des comprimés Philips PU 8620 V1.0 date 04/10/91
temps

La figure 21B.2/21G XVIII 198 meilleure adaptation Weibull TX 47 066 Lot 04 $t_0 = 00:07$ $t_d = 00:43$ $F_{\infty} = 24,0$ $\beta = 1,015$ $RSD = 0,04808$

- 42 -

REVENDICATIONS

- 1°- Un procédé de cristallisation qui permet sans opération mécanique d'obtenir une classe granulométrique homogène que l'on peut déterminer à l'avance, caractérisé en ce que le produit que l'on cherche à faire cristalliser est au préalable, dissout dans un mélange ternaire composé d'un solvant lipophile, d'un solvant hydrophile et d'un agent tensio-actif, à une température proche de l'ébullition du mélange de solvants et qu'on laisse revenir ce mélange à une température où la cristallisation s'amorce puis sépare les cristaux formés.
- 2°- Un procédé selon la revendication 1° dans lequel le produit est un principe actif pharmaceutique, à structure stéroïdienne.
- 3°- Un procédé selon l'une des revendications 1 et 2° dans lequel le principe actif est un dérivé de l'estrane.
- 4°- Un procédé selon l'une des revendications 1 et 2° dans lequel le principe actif est un dérivé de l'androstane.
- 5°- Un procédé selon l'une des revendications 1 et 2° dans lequel le principe actif est un dérivé du pregnane.
- 6°- Un procédé selon l'une des revendications 1 et 2° dans lequel le principe actif est un dérivé du 19-nor pregnane.
- 7°- Un procédé selon la revendication 1 ou 2° dans lequel le principe actif est un dérivé du cholestane.
- 8°- Un procédé selon la revendication 1 ou 2° dans lequel le principe actif est un dérivé 21-hydroxy Δ^4 -pregnénique.
- 9°- Un procédé selon la revendication 1 ou 3° dans lequel le dérivé de l'estrane est choisi dans le groupe constitué par l'estradiol, l'estrone, l'estriol, la 19-nor Testostérone, les mono-ethers en 3 de ces composés, les diéthers en 3,17 de ces composés et les esters de ces composés.

FEUILLE DE REMPLACEMENT

- 43 -

- 10°- Un procédé selon la revendication 1 ou 4° dans lequel le dérivé de l'androstane est choisi dans le groupe constitué par la testostérone, les éthers de Testostérone, les esters de Testostérone, les dérivés substitués de Testostérone en position 4,6,7 ou 16 par un halogène ou un alcoyle inférieur et le dérivé 17 α -éthynyl 17 β -acétoxy 5 α -endrostène-2.
- 11°- Un procédé selon la revendication 1 ou 5° dans lequel le dérivé du pregnane est un stéroïde choisi dans le groupe formé de la progestérone, les éthers énoïques de progestérone, les enamines cycliques ou linéaires de progestérone, les 17 α hydroxy progestérone, les esters de 17 α -hydroxy progestérone, les progestérone substituées par un alcoyle, un trifluorométhyle ou un halogène en position 1, en position 6, en position 7 et/ou en position 16 et les éthers ou les esters de ce dernier composé.
- 12°- Un procédé selon la revendication 1 ou 6 dans lequel le dérivé du 19-nor pregnane est un stéroïde choisi dans le groupe formé de la 17 α -hydroxy 19-nor progestérone, les éthers en 17 de 17 α -hydroxy 19-nor progestérone, les esters en 17 de 17 α -hydroxy 19-nor progestérone, la 6-méthyl 17 α -hydroxy 19-nor progestérone, les éthers en 17 de 6-méthyl 17 α -hydroxy 19-nor progestérone, les esters en 17 de 6-méthyl 17 α -hydroxy 19-nor progestérone, le 6-méthyl 3,20-dioxo 17 α -hydroxy 19-nor pregna 4,6-diène et les esters en 17 de 6-méthyl 17 α -hydroxy 3,20-dioxo 19-nor pregna 4,6-diène et les dérivés 17 α et 21 méthyl ou éthyl de procédé 3,20-dioxo 19-nor pregna 4,6-diène.
- 13°- Un procédé selon la revendication 1 ou 8° dans lequel le dérivé 21-hydroxy Δ 4-pregnénique est un corticostéroïde choisi dans le groupe constitué par la cortisone, la prednitine, la dexamethasone, la betamethasone, la trianicinolone, le Medrol, le Cortivazol, leurs esters en 17, leurs diesters en 17 et 21 et leurs esters en 21.
- 14°- Un procédé selon la revendication 1° dans lequel le solvant lipophile est choisi dans le groupe constitué par les alcanols, les cétones, les esters d'alcoyle et les éthers cycliques dans lesquels le solvant hydrophile peut être miscible en proportion

FEUILLE DE REMPLACEMENT

- 44 -

allant jusqu'à 12%.

- 15°- Un procédé selon la revendication 14° dans lequel le solvant hydrophile est choisi de façon à se mêler au solvant lipophile pour assurer une solution homogène.
- 16°- Un procédé selon la revendication 14° dans lequel le solvant hydrophile est un mélange aqueux formé d'un ou plusieurs solvants oxygénés.
- 17°- Un procédé selon la revendication 14° dans lequel le solvant hydrophile est choisi parmi l'eau et/ou les solvants polaires et/ou les cycloalcoyl carboxylates d'alcoyle inférieur.
- 18°- Un procédé selon la revendication 1° dans lequel l'agent tensio-actif est un agent tensio-actif non ionique.
- 19°- Un procédé selon la revendication 18° dans lequel l'agent tensio-actif non ionique est choisi parmi les esters poly-oxyéthyléniques de sorbitanne et d'acide gras ayant au moins 8 atomes de carbone, les éthers poly-oxyéthyléniques d'alcool gras ayant au moins 8 atomes de carbone et les esters poly-oxyéthyléniques d'acide stéarique, les copolymères d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène.
- 20°- Un procédé selon l'une des revendications 18 et 19° dans lequel l'agent tensio-actif non ionique est soluble dans le solvant lipophile ou dans le solvant hydrophile et nécessairement dans le mélange des deux solvants à la fois.
- 21°- Un procédé selon la revendication 1° dans lequel le mélange ternaire solvant lipophile, solvant hydrophile et d'agent tensio-actif est réalisé en une ou plusieurs opérations.
- 22°- Un procédé selon la revendication 1° dans lequel la concentration en agent tensio-actif dans le mélange ternaire est comprise entre 0,01 et 10%.

FEUILLE DE REMPLACEMENT

- 45 -

- 23°- Un procédé selon la revendication 22 dans lequel la teneur en agent tensio-actif dans le solvant ternaire est compris de préférence entre 0,05 et 5%.
- 24°- Un procédé selon la revendication 1° dans lequel le mélange ternaire contenant le principe actif a recristalliser, est amené à une température la plus proche possible de l'ébullition de manière à assurer une concentration la plus élevée possible de la substance à recristalliser et de manière à pouvoir abaisser le plus possible la température de recristallisation de la substance.
- 25°- Des compositions pharmaceutiques renfermant à titre de principe actif un dérivé à structure stéroïdienne obtenu selon le procédé de la revendication 1° et de la revendication 2° en mélange ou en association avec un excipient ou un véhicule inerte, non toxique, pharmaceutiquement-acceptable.
- 26°- Des compositions pharmaceutiques selon la revendication 25° dans lesquelles le principe actif est un dérivé du 19-nor pregnane choisi dans le groupe formé par le Nomegestrol et ses esters en 17 obtenu par le procédé de la revendication 6°.
- 27°- Des compositions pharmaceutiques selon la revendication 25° dans lesquelles le principe actif est un dérivé de l'estrane choisi dans le groupe formé de l'estradiol, des éthers en 17 de l'estradiol et des diéthers en 3 et 17 de l'estradiol obtenu par le procédé de la revendication 3°.
- 28°- Des compositions pharmaceutiques selon la revendication 25° dans lesquelles le principe actif est un dérivé de l'androstane choisi dans le groupe formé par la Testostérone, la 19-nor Testostérone, les esters d'acides gras de Testostérone et les esters d'acide gras de 19-nor Testostérone obtenu par le procédé de la revendication 4°.
- 29°- Des compositions pharmaceutiques selon la revendication 25° dans lesquelles le principe actif est un dérivé 21-hydroxy pregnénique choisi dans le groupe formé de la cortisone, la Prednisone, la Dexaméthasone, la Betamétasone, le Mediol ainsi que leurs esters

- 46 -

en 17 et/ou en 21 obtenus selon le procédé de la revendication 8°.

30°- Les micro-cristaux de produit selon la revendication 2° chaque fois qu'ils sont obtenus selon le procédé de la revendication 1°.

1/21

Figure 1.A

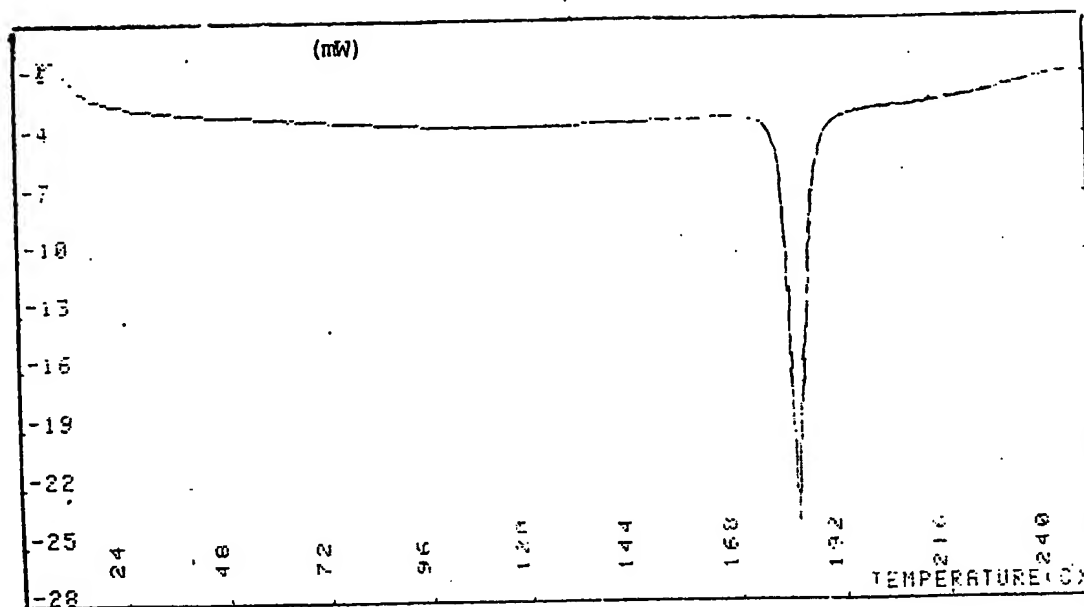


Figure 1.B

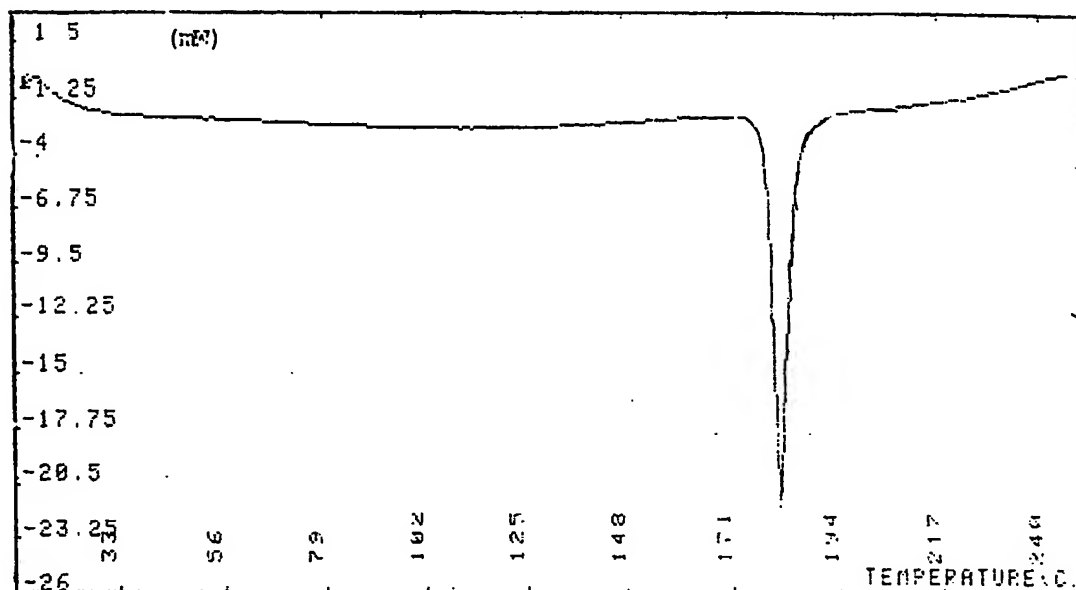


Figure 1.B

FEUILLE DE REMPLACEMENT

2/21

Figure 2.A

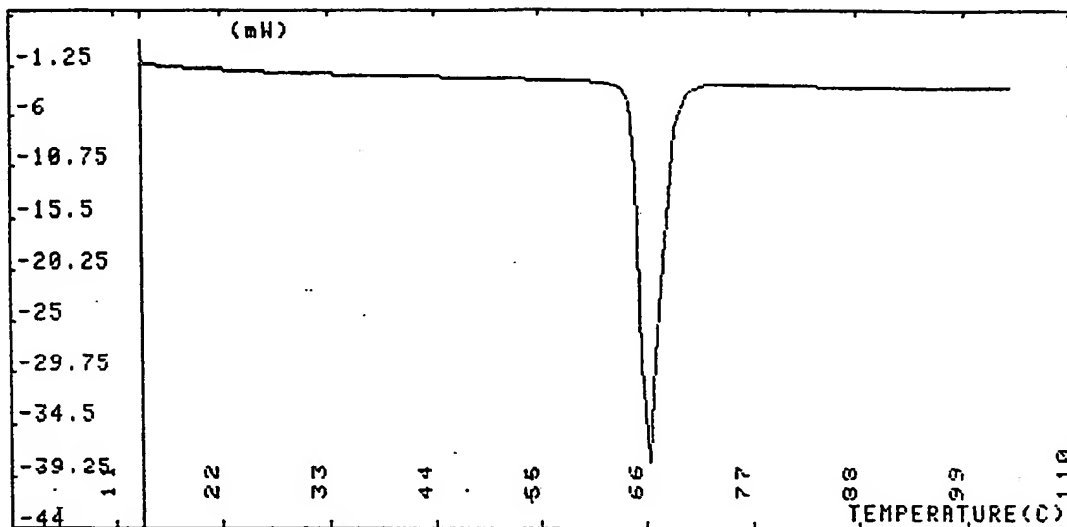
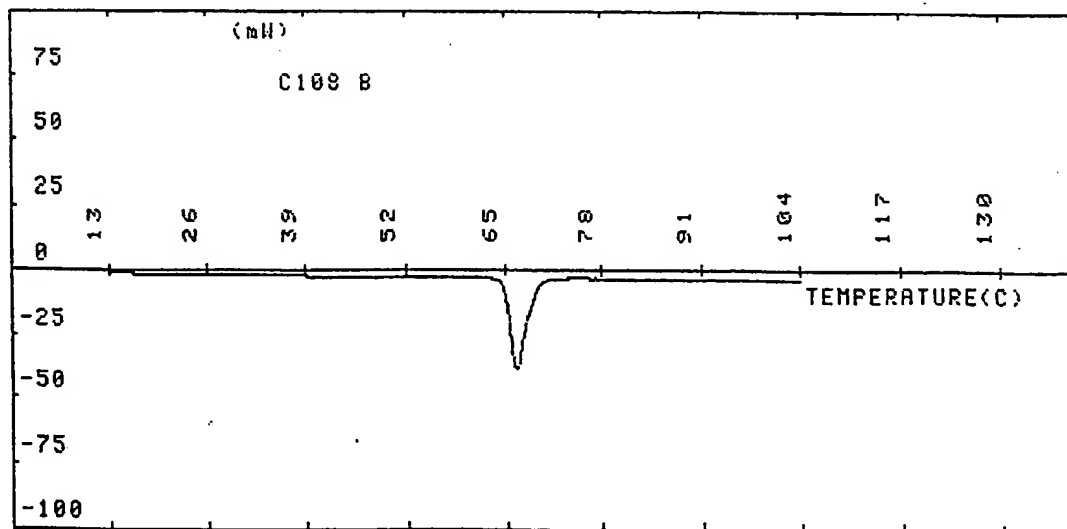


Figure 2.B



3/21

Figure 3.A

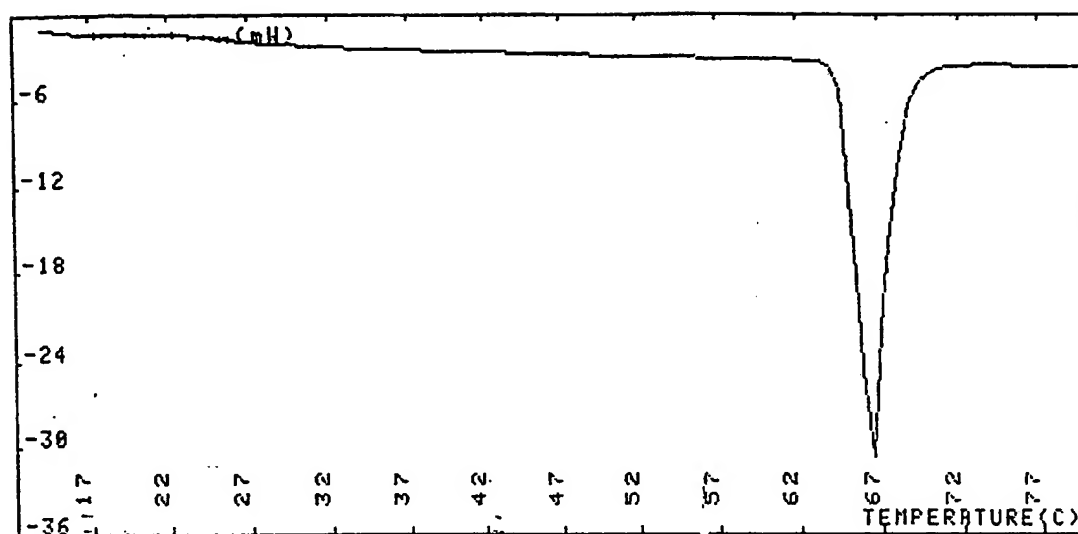
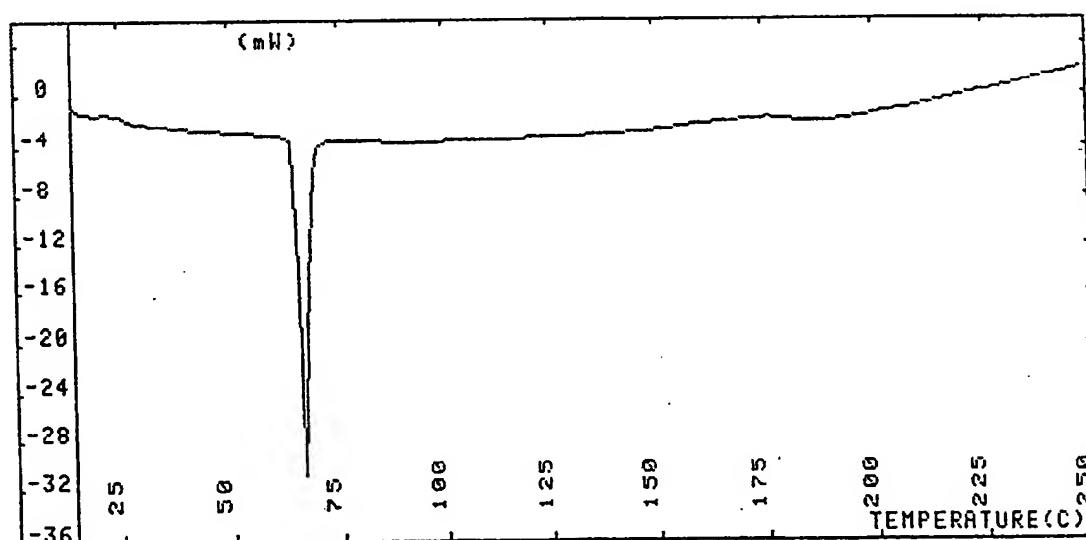


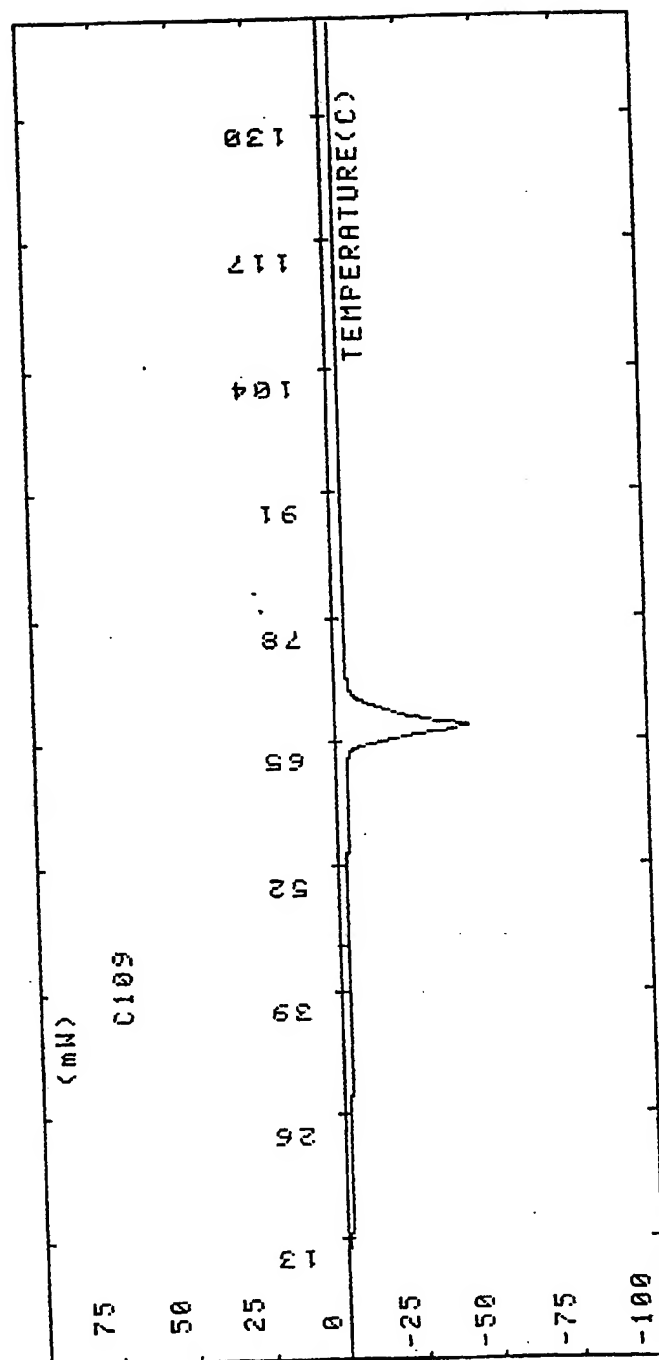
Figure 3.B



FEUILLE DE REMPLACEMENT

4/21

Figure 4



FEUILLE DE REMPLACEMENT

5/21

Figure 5.A

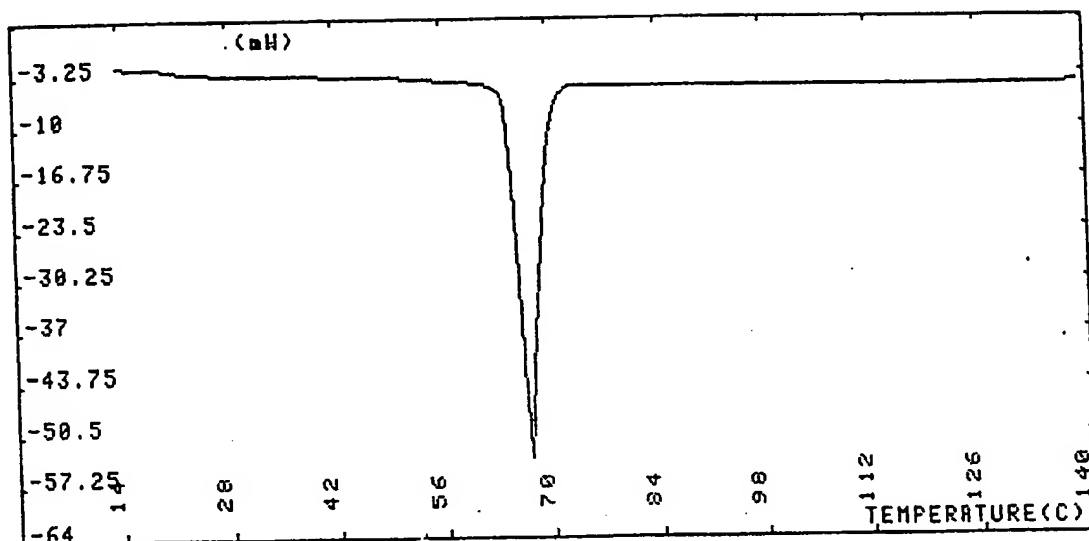
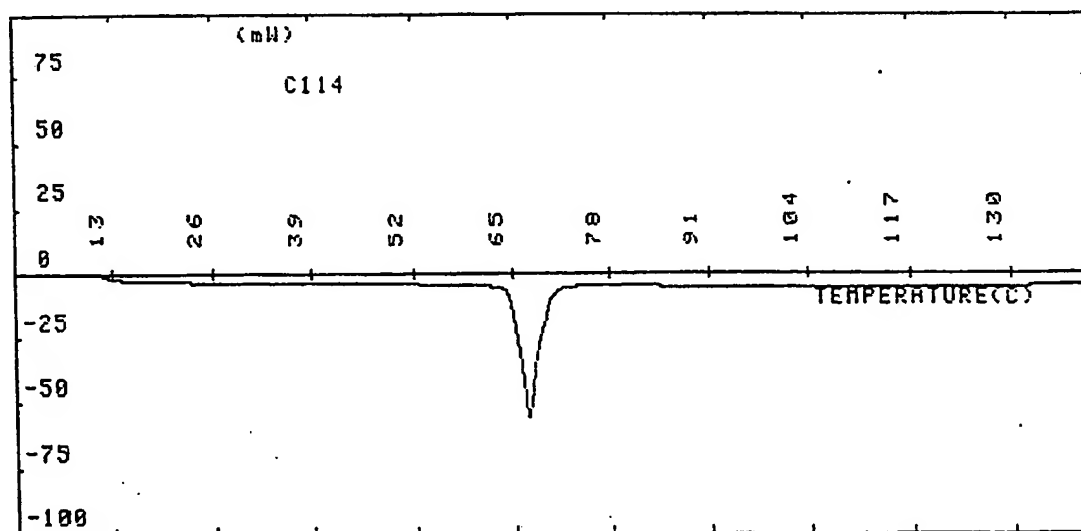


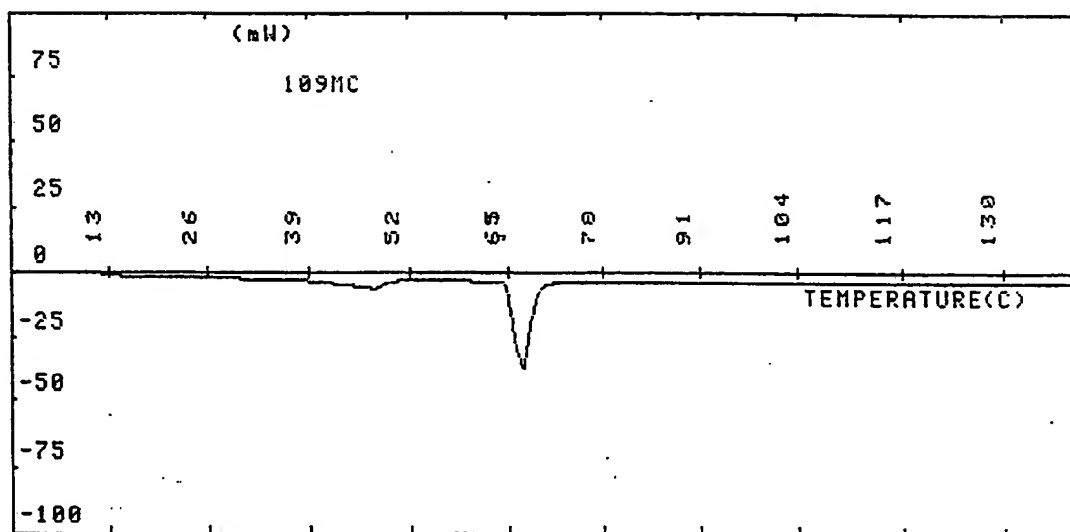
Figure 5.B



FEUILLE DE REMPLACEMENT

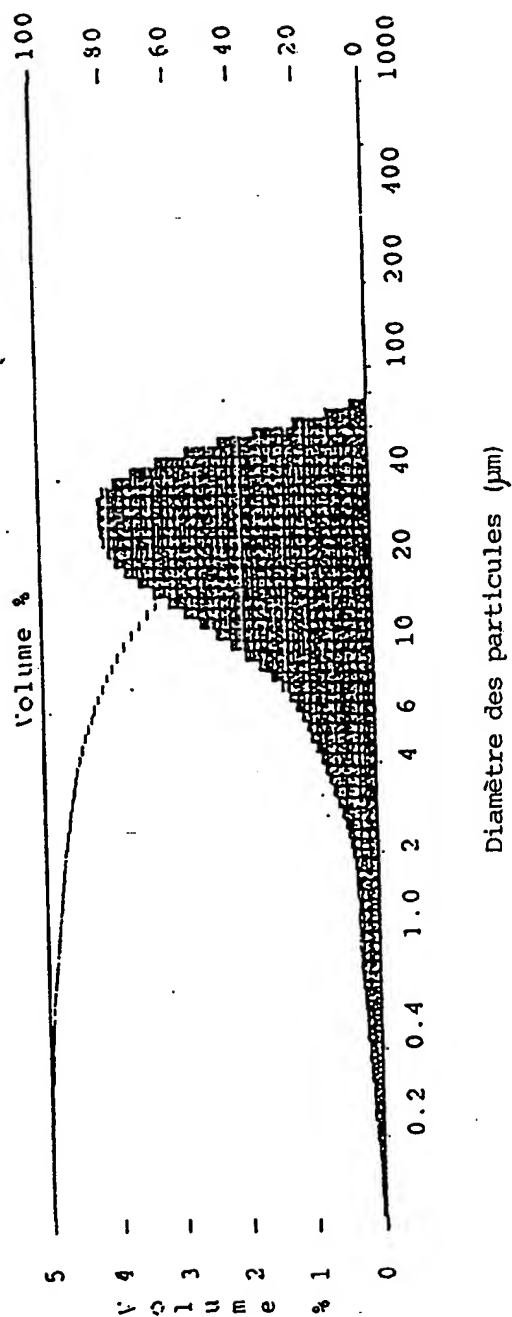
6/21

Figure 6



7/21

Figure 7



FEUILLE DE REMPLACEMENT

8/21

Figure 8.A

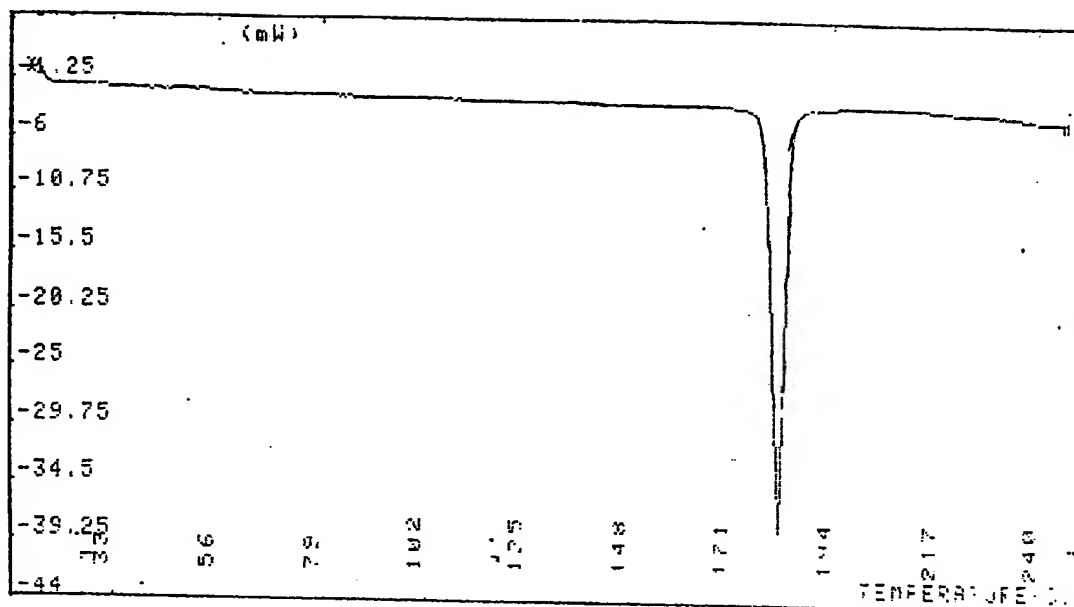
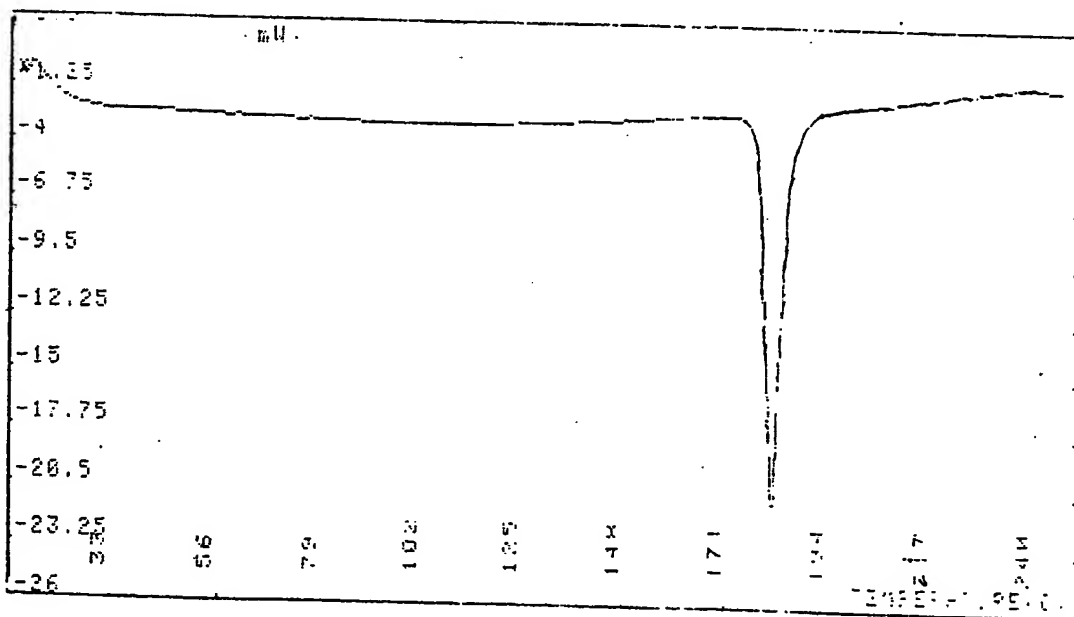


Figure 8.B



FEUILLE DE REMPLACEMENT

9/21

Figure 9.A

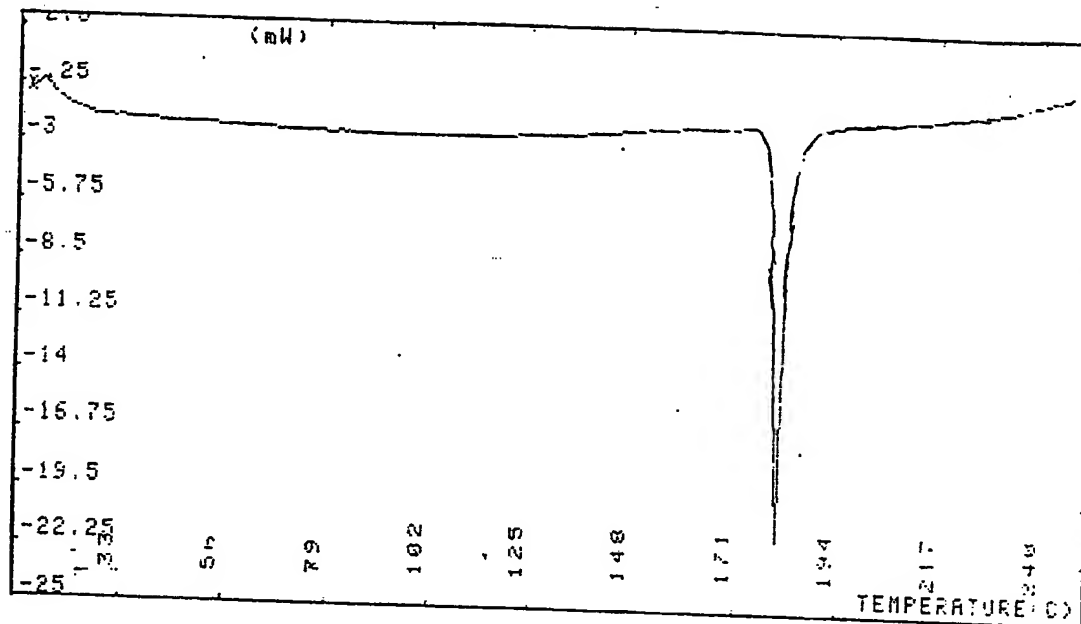
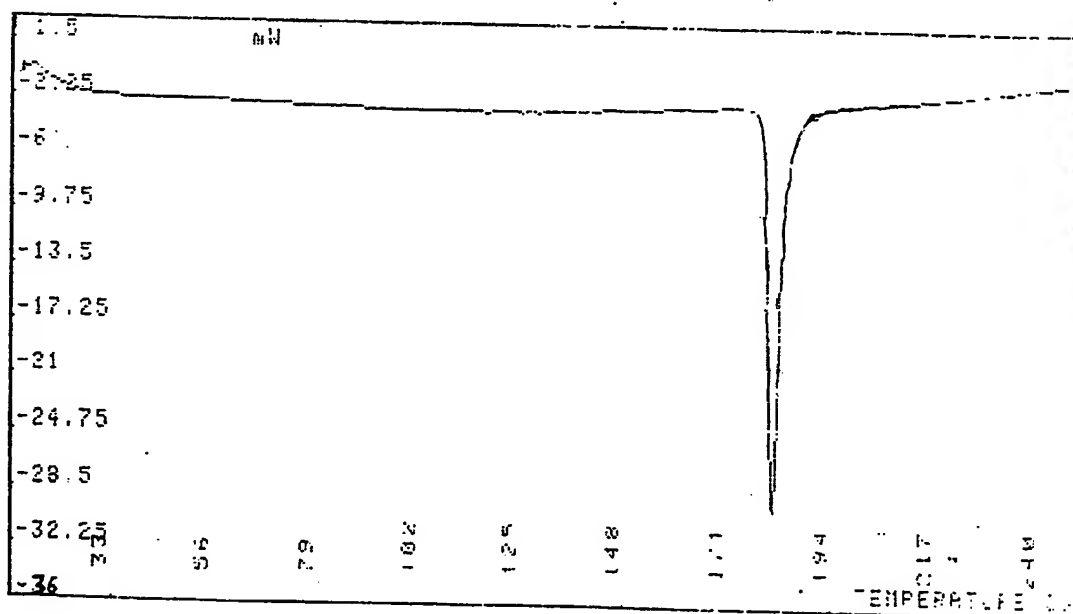
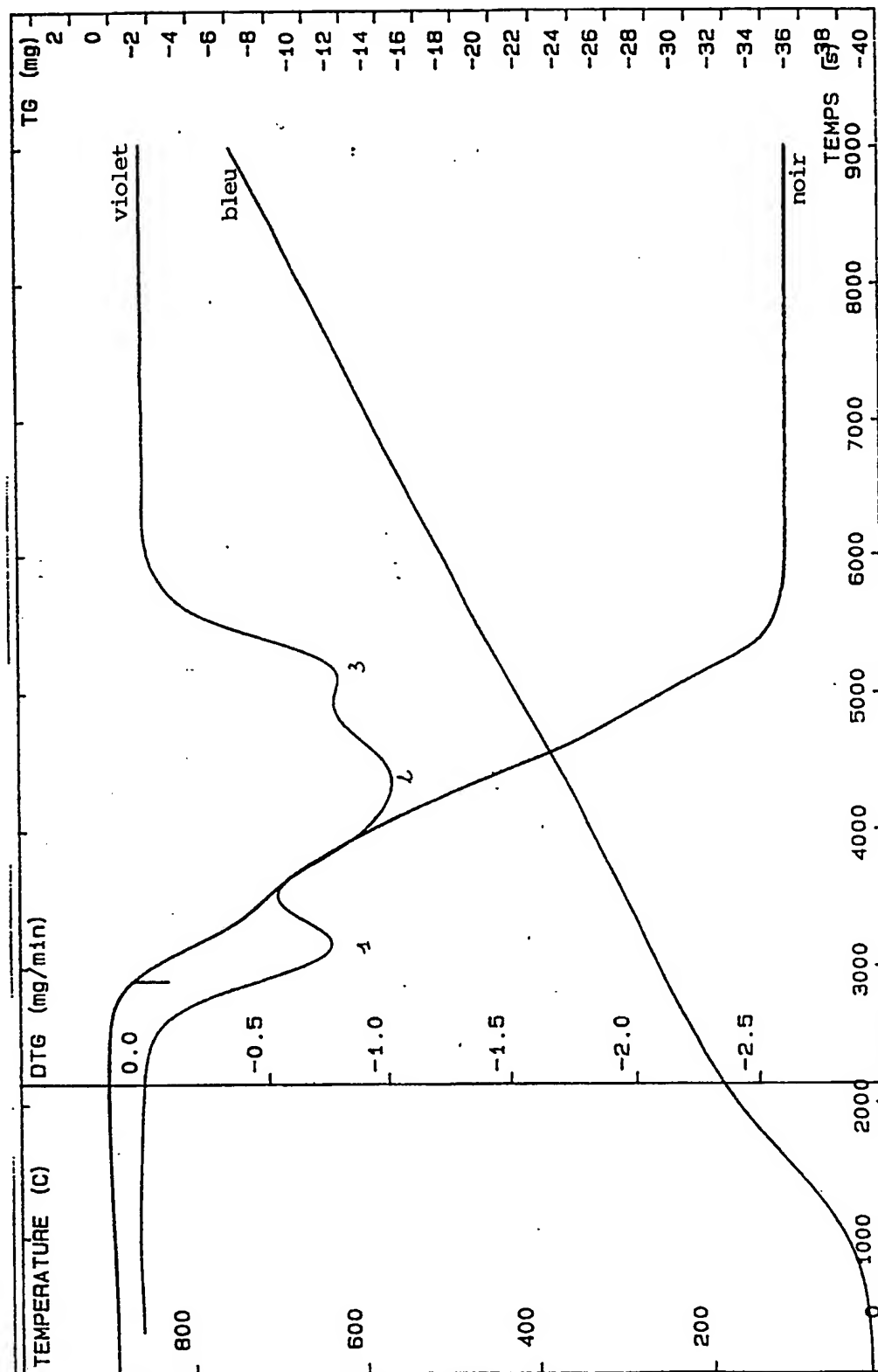


Figure 9.B



FEUILLE DE REMPLACEMENT

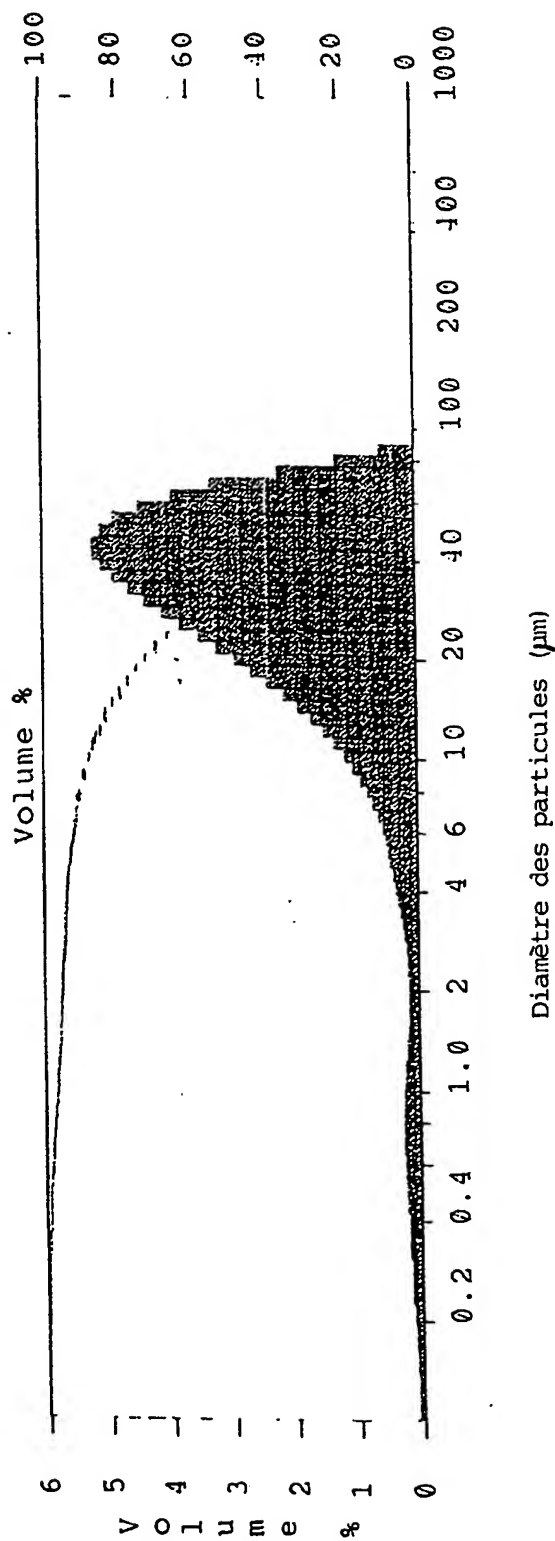
Figure 10



FEUILLE DE REMPLACEMENT

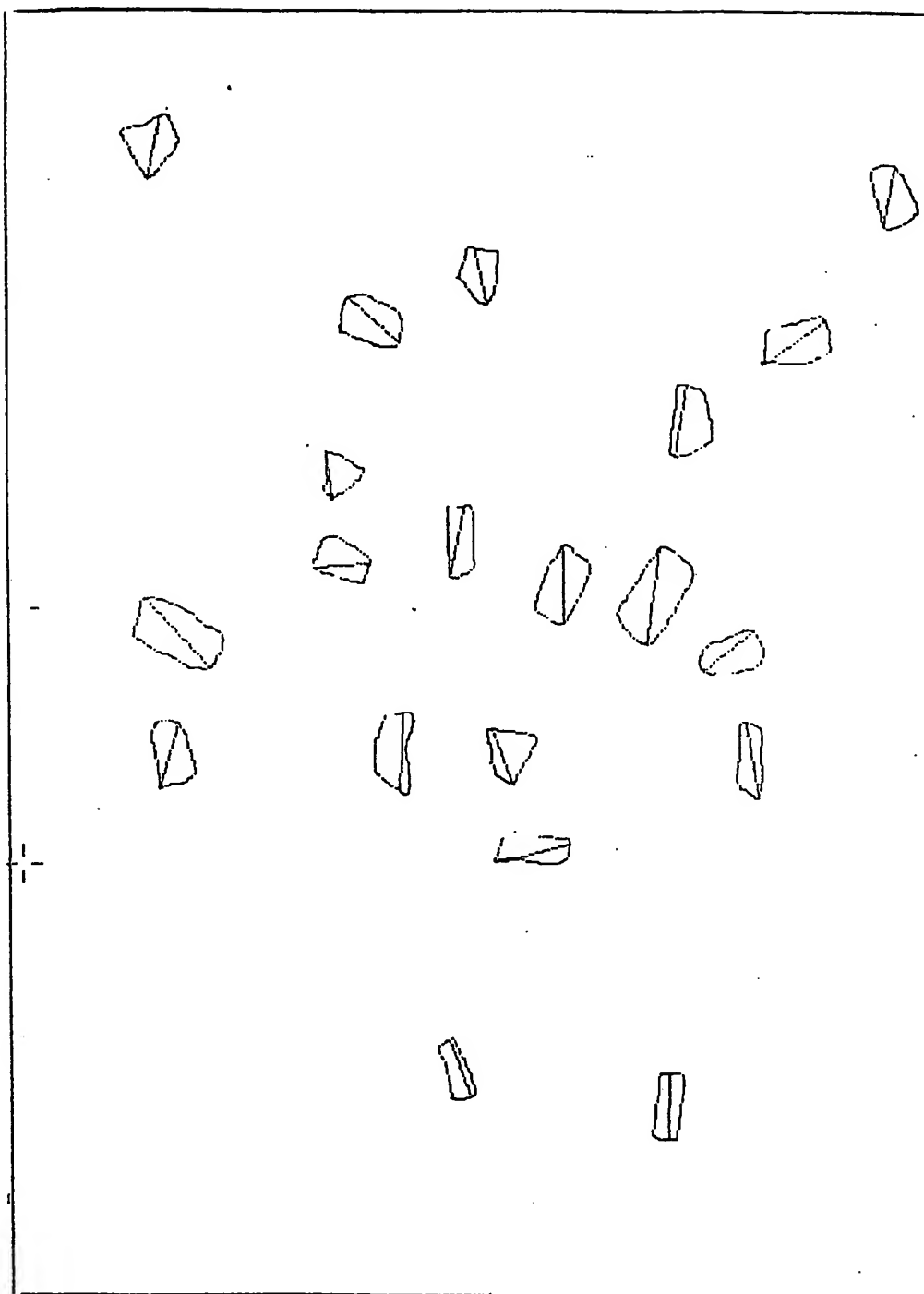
11/21

Figure 11



12/21

Figure 12



FEUILLE DE REMPLACEMENT

13 / 21

Figure 13 A/1

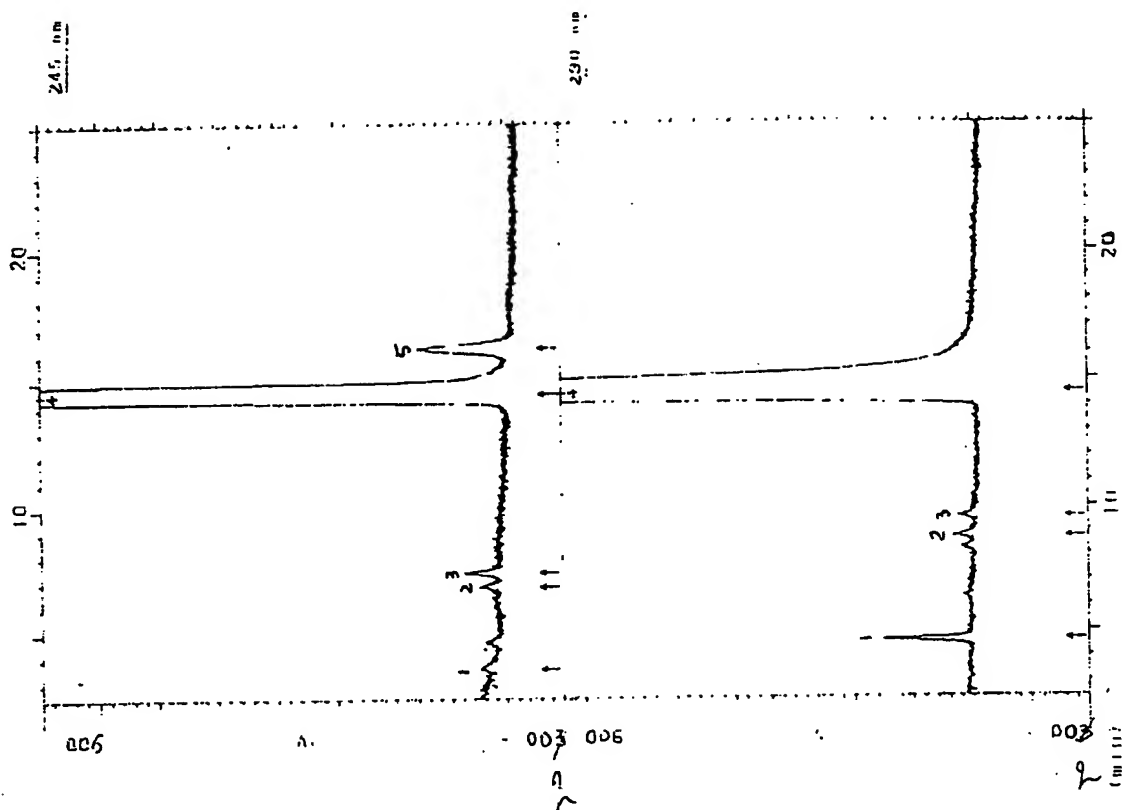
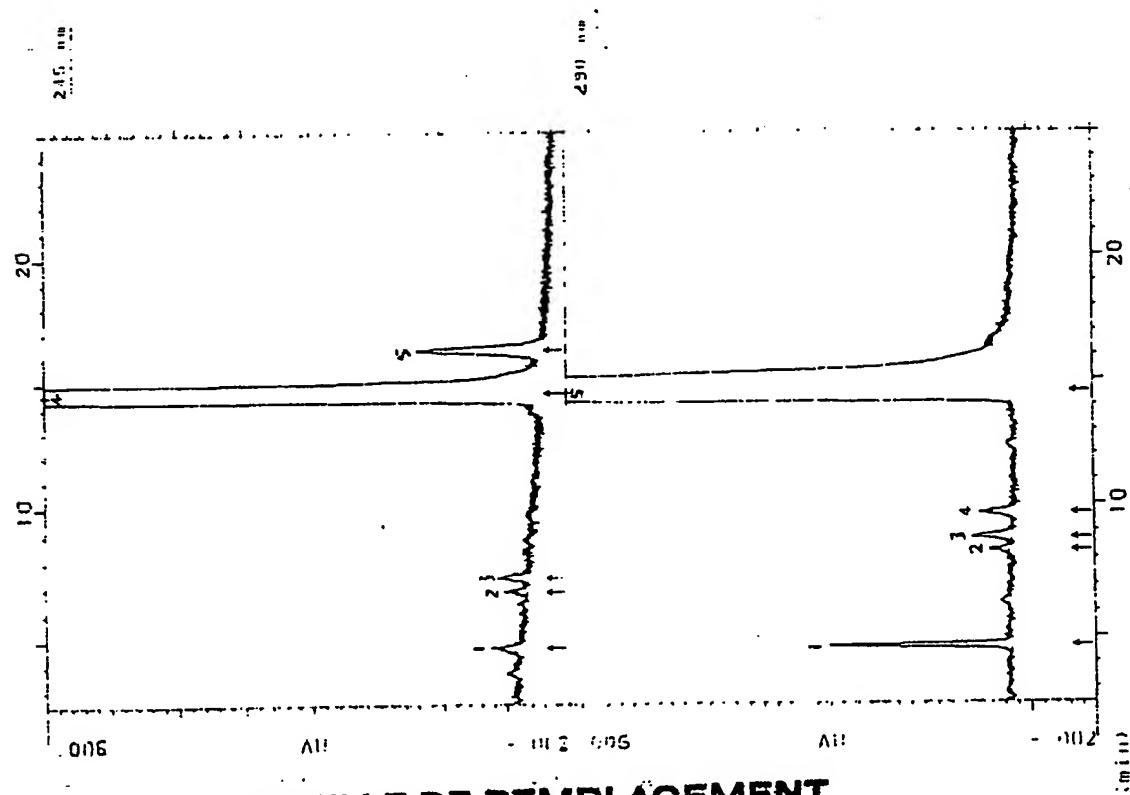


Figure 13 A/2



FEUILLE DE REMPLACEMENT

14/21

Figure 14/A

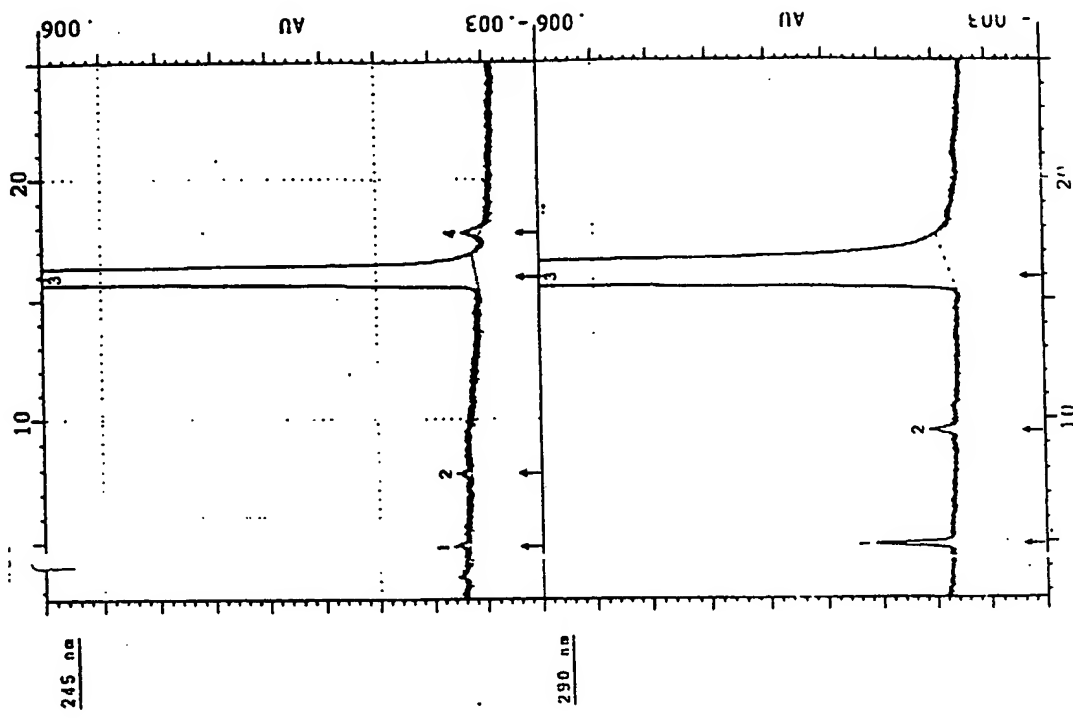
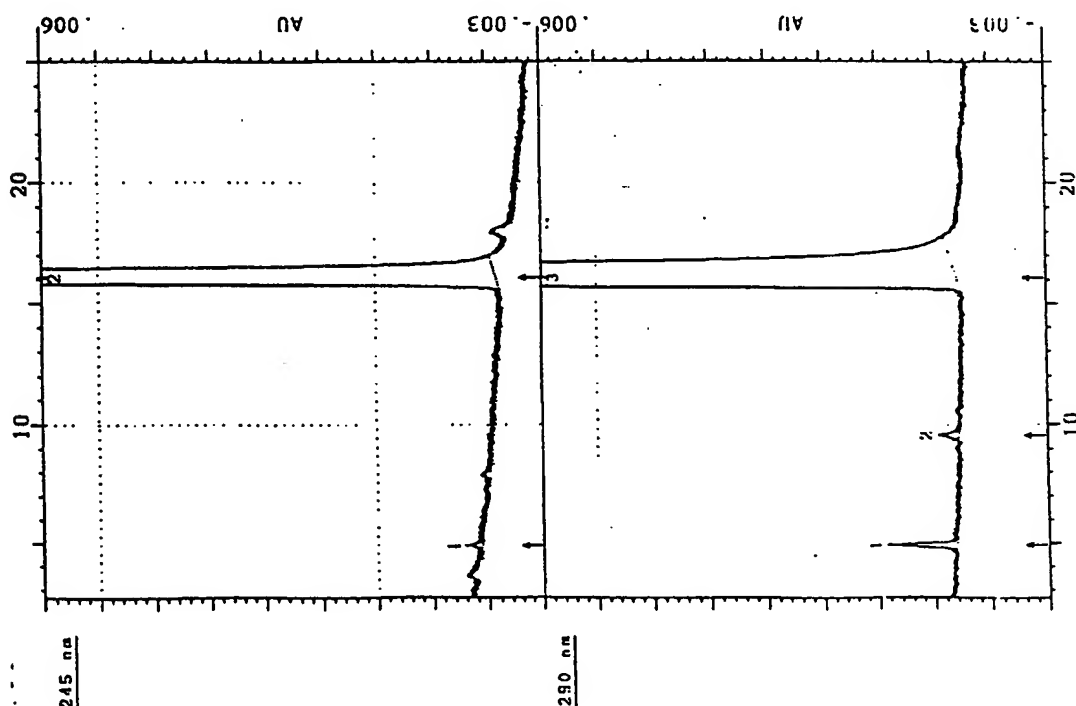


Figure 14/B



15 / 21

Figure 15 A/1

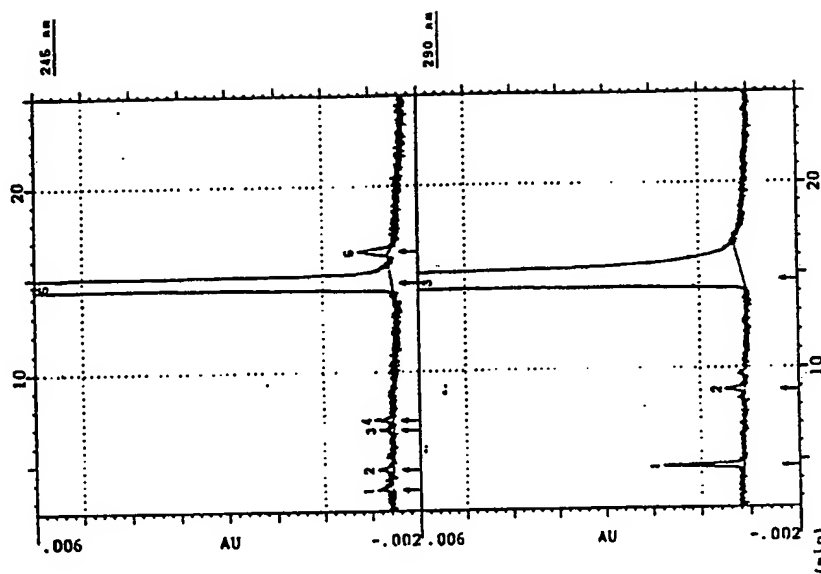
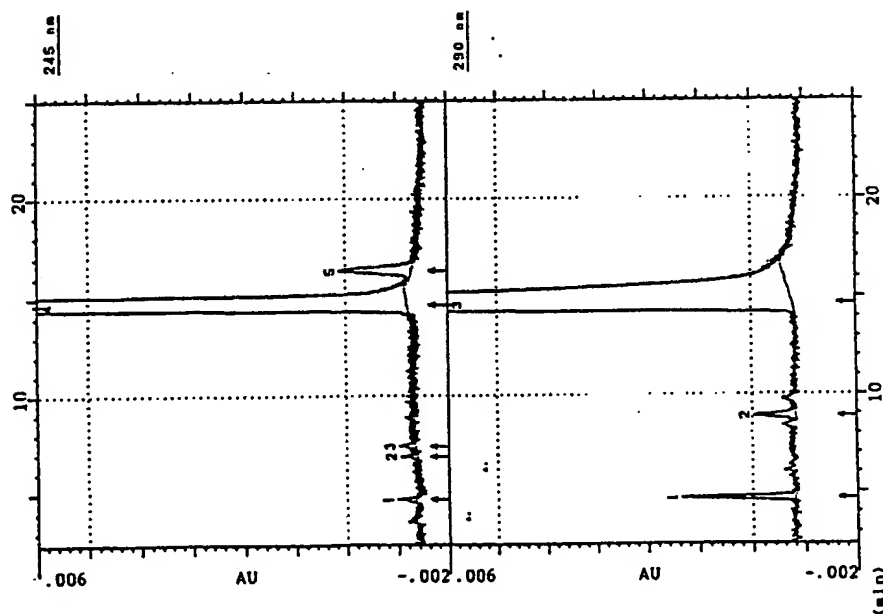


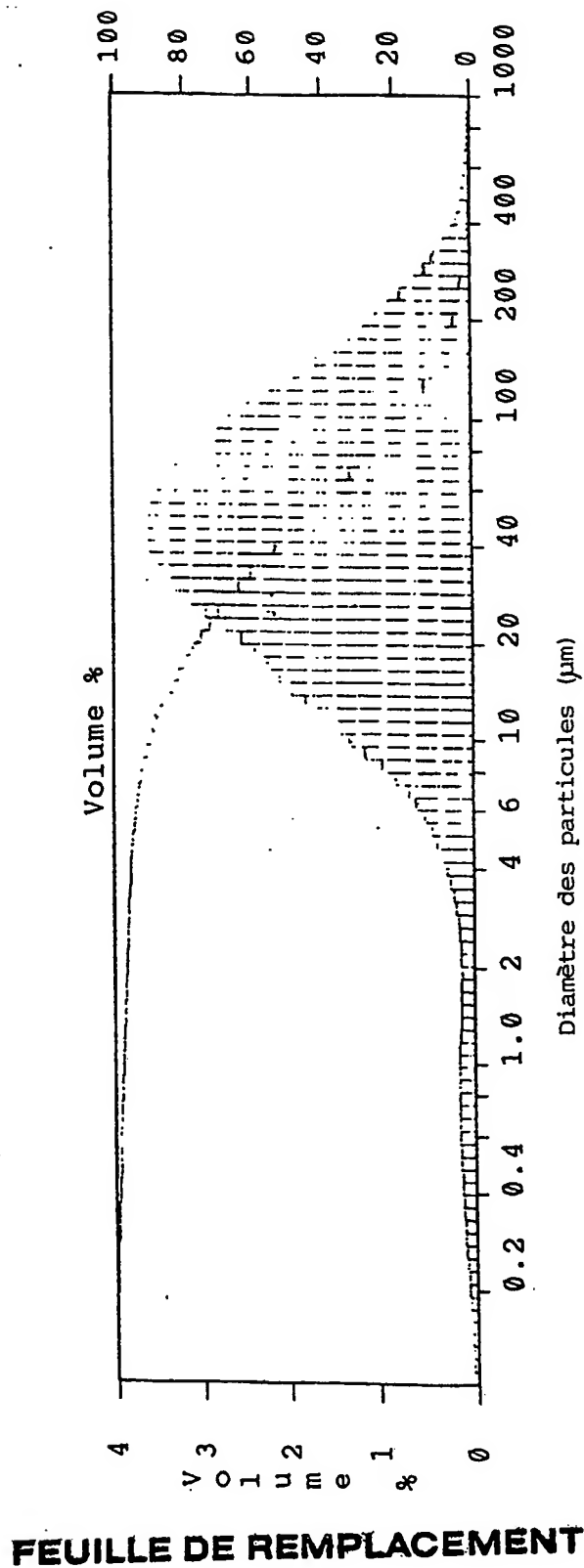
Figure 15 A/2



FEUILLE DE REMPLACEMENT

16/21

Figure 16



17/21

Figure 17.A

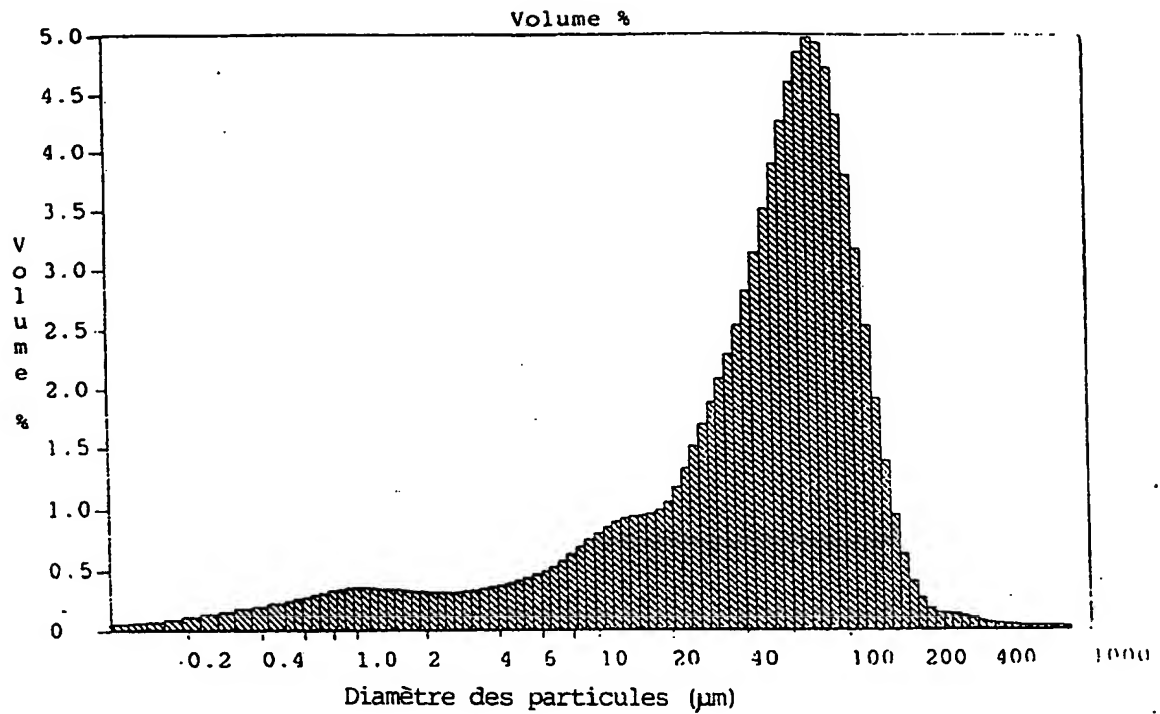
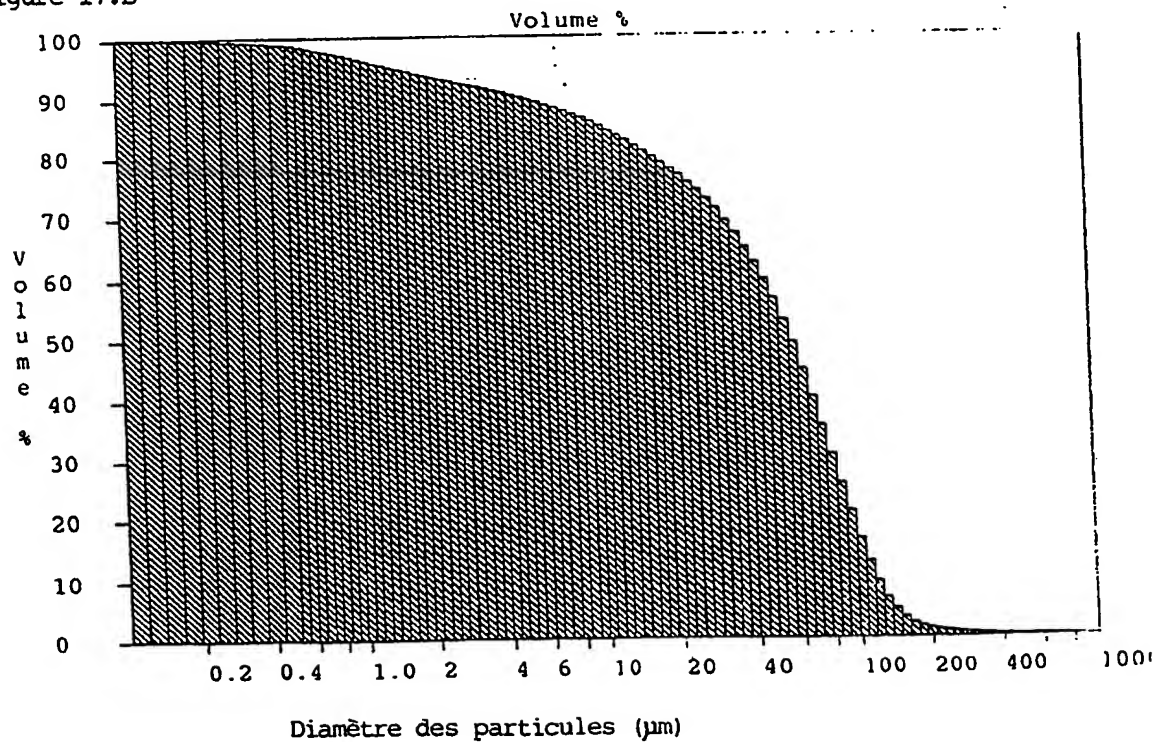


Figure 17.B

**FEUILLE DE REMPLACEMENT**

18/21

Figure 18.A

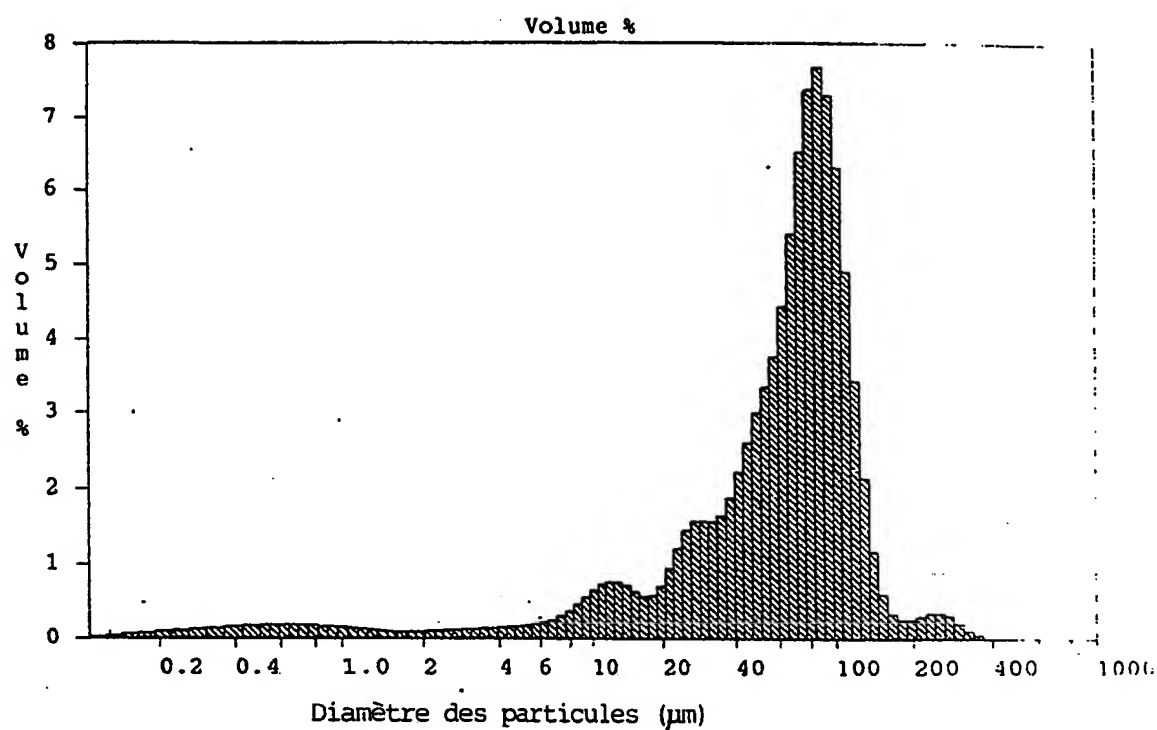
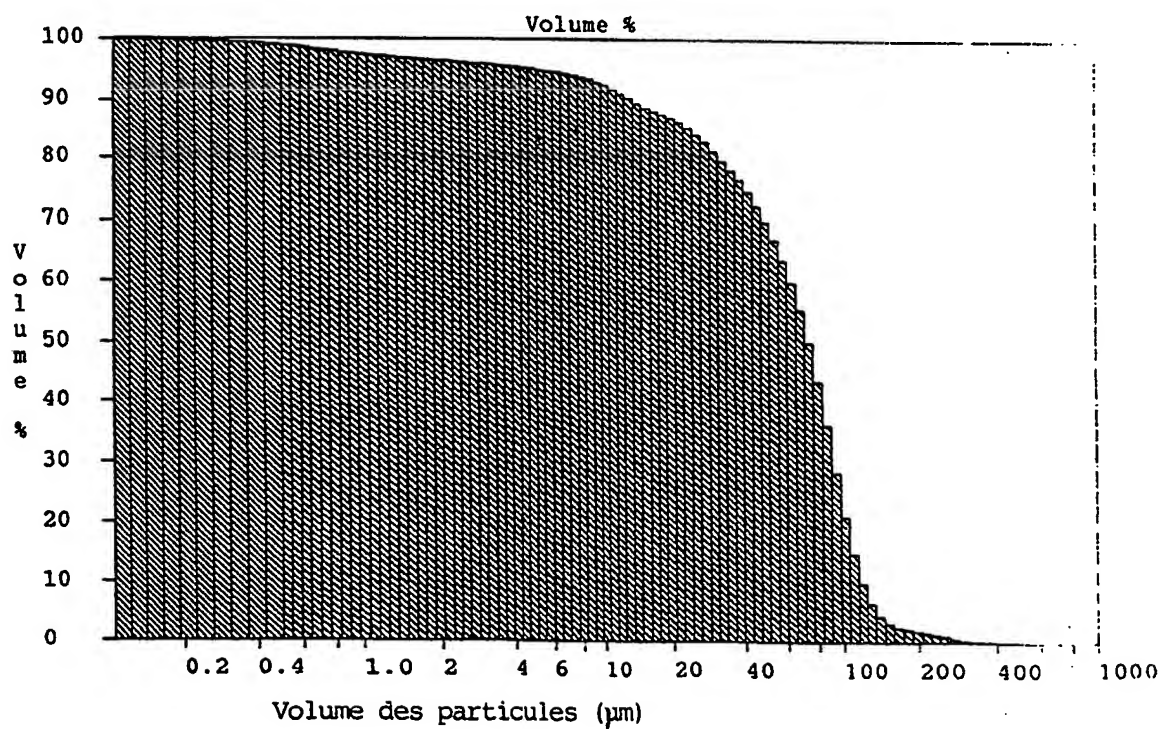


Figure 18.B

**FEUILLE DE REMPLACEMENT**

19/21

Figure 19.A

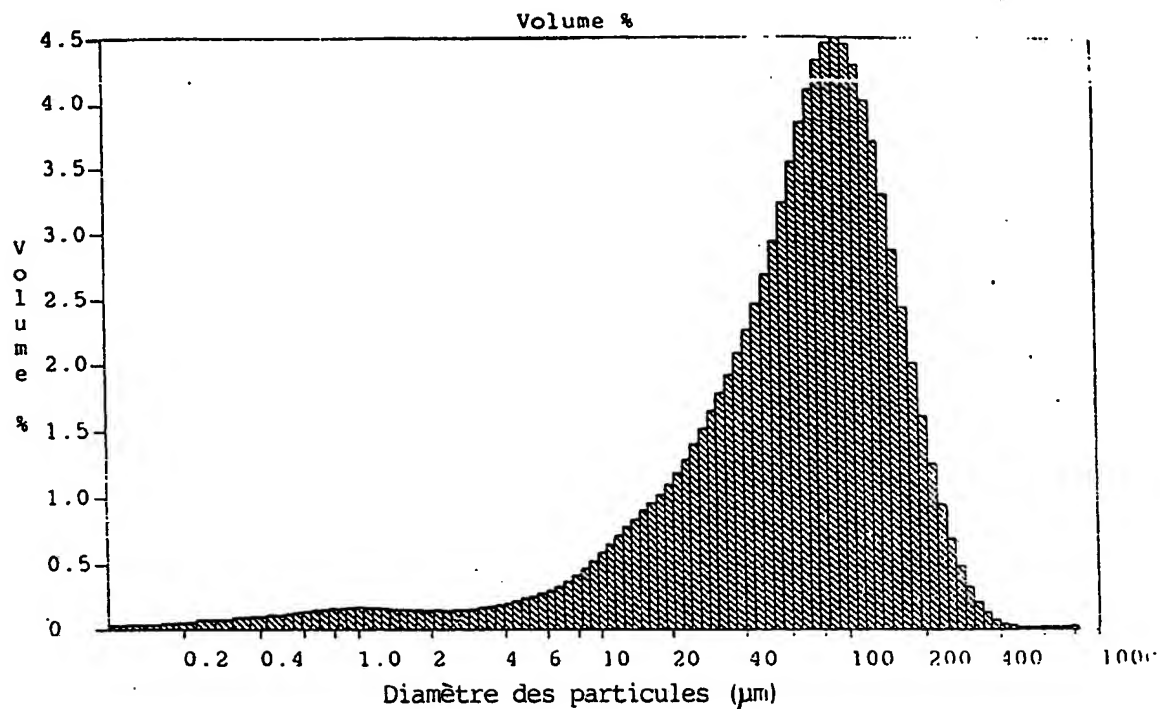
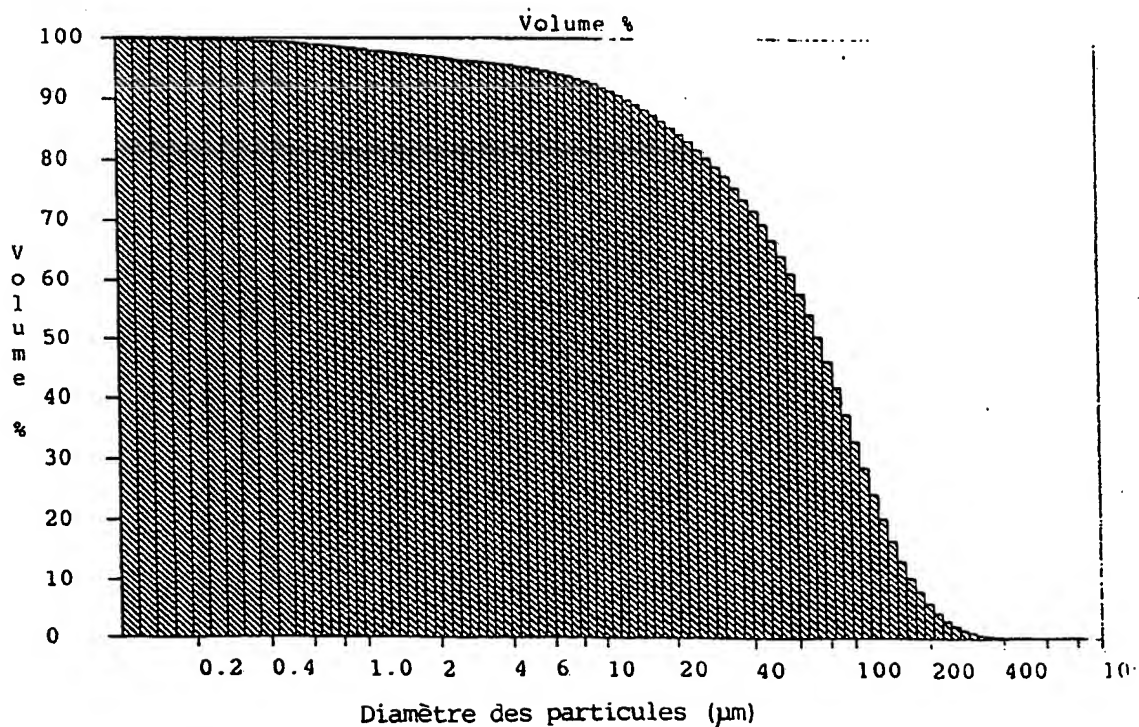


Figure 19.B

**FEUILLE DE REMPLACEMENT**

20/21

Figure 20.A

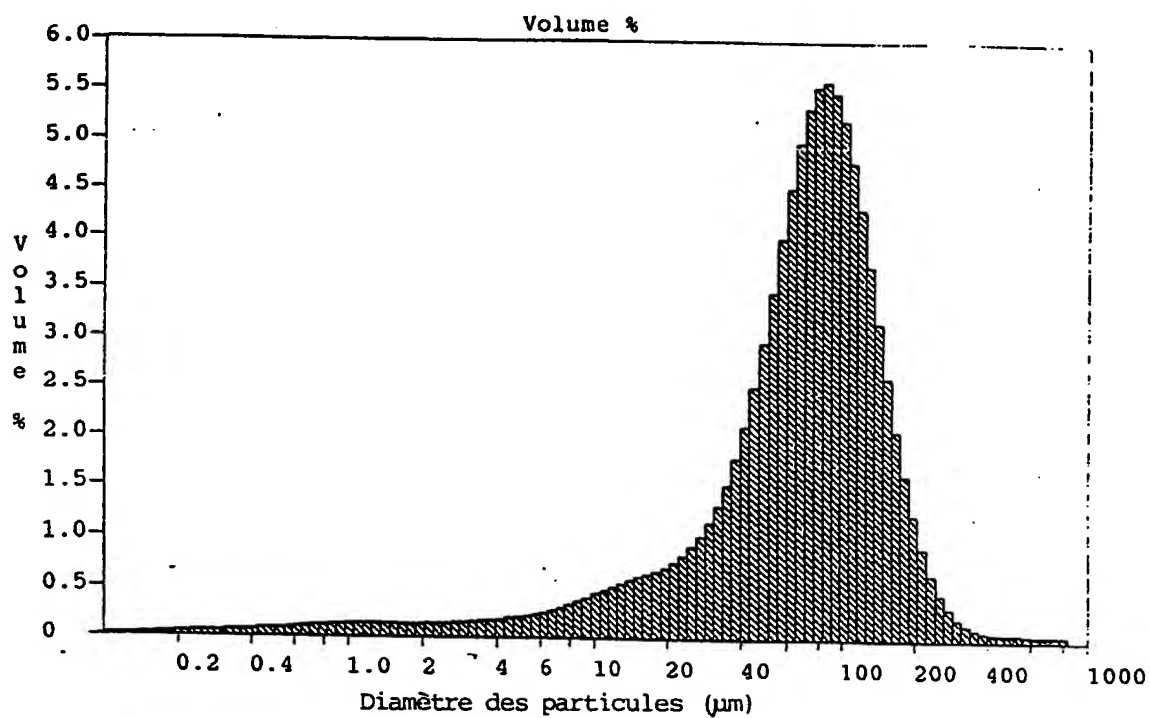
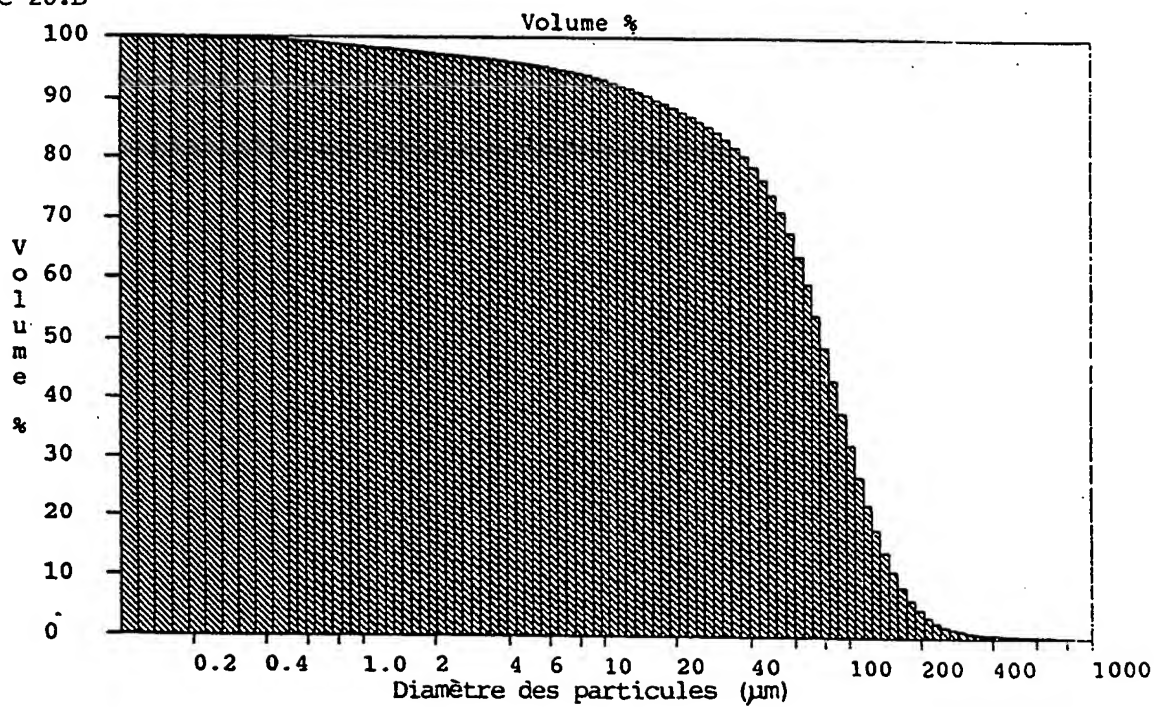


Figure 20.B

**FEUILLE DE REMPLACEMENT**

21 / 21

Figure 21 A/1

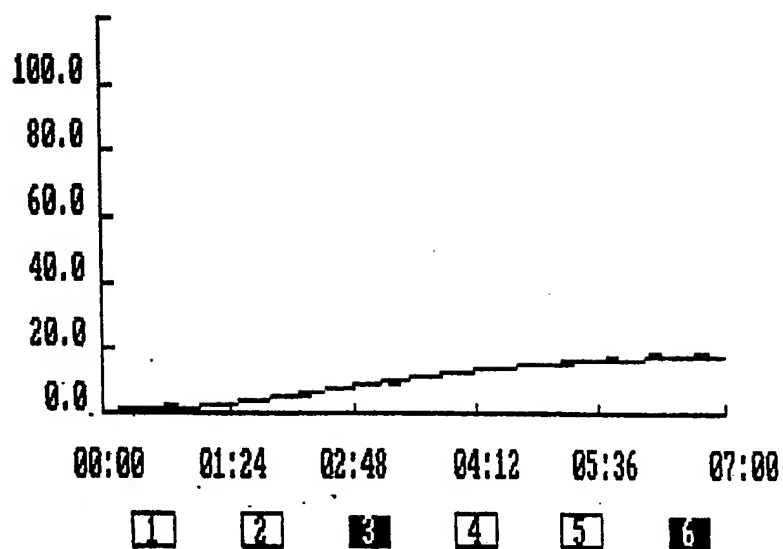
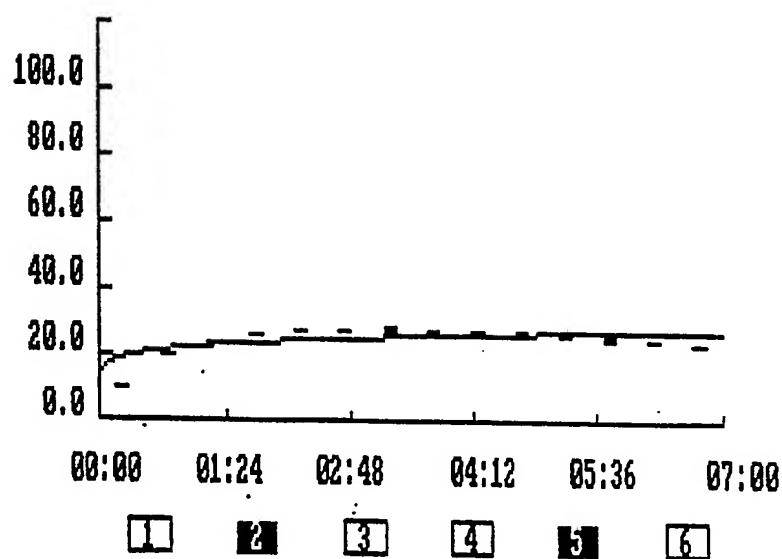


Figure 21 A/2



FEUILLE DE REMPLACEMENT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/RF91/00888

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int.Cl.5 C07J 1/00; A65K 31/56; C07J 5/00; C07J 7/00 C07J 11/00																				
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; margin: 5px 0;">Minimum Documentation Searched ⁷</div> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 30%; border-bottom: 1px solid black;">Classification System</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Int.Cl.5</td> <td style="padding: 5px;">C05J; A65K</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; margin: 5px 0;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸</div>			Classification System	Classification Symbols	Int.Cl.5	C05J; A65K														
Classification System	Classification Symbols																			
Int.Cl.5	C05J; A65K																			
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; border-bottom: 1px solid black;">Category ⁹</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Citation of Document, ¹¹ with Indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 10%; border-bottom: 1px solid black;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 103, No. 14, 7 October 1985, Columbus, Ohio, US; abstract No. 106156, A. MATYNIA: 'Surface Active Agents in Regeneration of a Spinning Bath' see abstract & WLOKNA CHEM. Vol. 10, No. 3, 1984, pages 257-263; ---</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">DE, A, 2 323 812 (VEB JENAPHARM) 28 November 1974 see the whole document ---</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">FR, A, 2 271 833 (J. M. GASTAUD) 19 December 1975 see the whole document ---</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">26</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY Vol. 79, No. 16, 23 August 1957, GASTON, PA US pages 4472-4475; D. GOULD ET AL: 'Long Acting Testosterone Esters. Some Considerations on their Biological Utilization' see the whole document ---</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">28</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: right; padding: 5px;">./.</td> <td></td> </tr> </table>			Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with Indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	A	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 103, No. 14, 7 October 1985, Columbus, Ohio, US; abstract No. 106156, A. MATYNIA: 'Surface Active Agents in Regeneration of a Spinning Bath' see abstract & WLOKNA CHEM. Vol. 10, No. 3, 1984, pages 257-263; ---	1	A	DE, A, 2 323 812 (VEB JENAPHARM) 28 November 1974 see the whole document ---	1	A	FR, A, 2 271 833 (J. M. GASTAUD) 19 December 1975 see the whole document ---	26	A	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY Vol. 79, No. 16, 23 August 1957, GASTON, PA US pages 4472-4475; D. GOULD ET AL: 'Long Acting Testosterone Esters. Some Considerations on their Biological Utilization' see the whole document ---	28	./.		
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with Indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³																		
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 103, No. 14, 7 October 1985, Columbus, Ohio, US; abstract No. 106156, A. MATYNIA: 'Surface Active Agents in Regeneration of a Spinning Bath' see abstract & WLOKNA CHEM. Vol. 10, No. 3, 1984, pages 257-263; ---	1																		
A	DE, A, 2 323 812 (VEB JENAPHARM) 28 November 1974 see the whole document ---	1																		
A	FR, A, 2 271 833 (J. M. GASTAUD) 19 December 1975 see the whole document ---	26																		
A	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY Vol. 79, No. 16, 23 August 1957, GASTON, PA US pages 4472-4475; D. GOULD ET AL: 'Long Acting Testosterone Esters. Some Considerations on their Biological Utilization' see the whole document ---	28																		
./.																				
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁰ Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"G" document member of the same patent family</p> </div> </div>																				
IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Date of the Actual Completion of the International Search 4 February 1992 (04.02.92)</td> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Date of Mailing of this International Search Report 18 February 1992 (18.02.92)</td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">International Searching Authority European Patent Office</td> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Signature of Authorized Officer</td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search 4 February 1992 (04.02.92)	Date of Mailing of this International Search Report 18 February 1992 (18.02.92)	International Searching Authority European Patent Office	Signature of Authorized Officer														
Date of the Actual Completion of the International Search 4 February 1992 (04.02.92)	Date of Mailing of this International Search Report 18 February 1992 (18.02.92)																			
International Searching Authority European Patent Office	Signature of Authorized Officer																			

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
A	US, A, 2 361 847 (SCHERING CORP.) 31 October 1944; see the whole document ---	27
A	US, A, 2 096 744 (SCHERING CORP.) 26 October 1937 see the whole document ---	27
A	US, A, 2 897 216 (SCHERING CORP.) 28 July 1959 see the whole document ---	29
A	US, A, 3 007 923 (LES LABORATOIRES FRANCAIS DE CHIMIOTHERAPIE) 7 November 1961 see the whole document ---	29
A	US, A, 3 053 865 (MERCK AND CO. INC.) 11 September 1962 see the whole document -----	29

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9100888
SA 53954

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 04/02/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A-2323812	28-11-74	None	
FR-A-2271833	19-12-75	GB-A- 1515284	21-06-78
		DE-A- 2522533	04-12-75
		JP-C- 1101201	25-06-82
		JP-A- 50160258	25-12-75
		JP-B- 56044080	16-10-81
		US-A- 4544555	01-10-85
US-A-2361847		None	
US-A-2096744		None	
US-A-2897216		None	
US-A-3007923		None	
US-A-3053865		None	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR 91/00888

Demande Internationale No

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
CIB 5 C07J1/00; C07J11/00	A61K31/56;	C07J5/00; C07J7/00
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB 5	C07J ; A61K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹		
III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie ^o	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 103, no. 14, 7 Octobre 1985, Columbus, Ohio, US; abstract no. 106156, A. MATYNIA: 'Surface Active Agents in Regeneration of a Spinning Bath' voir abrégé & WLOKNA CHEM. vol. 10, no. 3, 1984, pages 257 - 263;	1
A	DE,A,2 323 812 (VEB JENAPHARM) 28 Novembre 1974 voir le document en entier	1
A	FR,A,2 271 833 (J. M. GASTAUD) 19 Décembre 1975 voir le document en entier	26
-/-		
<p>^o Catégories spéciales de documents cités:¹¹</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> <p>"T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
04 FEVRIER 1992	18.02.92	
Administration chargée de la recherche internationale	Signature du fonctionnaire autorisé	
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	WATCHORN P.W. <i>Peter Watchorn</i>	

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁴		(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUEES SUR LA DEUXIEME FEUILLE)
Catégorie ¹⁵	Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire des passages pertinents ¹⁷	No. des revendications visées ¹⁸
A	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. vol. 79, no. 16, 23 Août 1957, GASTON, PA US pages 4472 - 4475; D. GOULD ET AL: 'Long Acting Testosterone Esters. Some Considerations on their Biological Utilization' voir le document en entier ---	28
A	US,A,2 361 847 (SCHERING CORP.) 31 Octobre 1944 voir le document en entier ---	27
A	US,A,2 096 744 (SCHERING CORP.) 26 Octobre 1937 voir le document en entier ---	27
A	US,A,2 897 216 (SCHERING CORP.) 28 Juillet 1959 voir le document en entier ---	29
A	US,A,3 007 923 (LES LABORATOIRES FRANCAIS DE CHIMIOETHERAPIE) 7 Novembre 1961 voir le document en entier ---	29
A	US,A,3 053 865 (MERCK AND CO. INC.) 11 Septembre 1962 voir le document en entier ---	29

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9100888
SA 53954

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets. 04/02/92

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE-A-2323812	28-11-74	Aucun	
FR-A-2271833	19-12-75	GB-A- 1515284	21-06-78
		DE-A- 2522533	04-12-75
		JP-C- 1101201	25-06-82
		JP-A- 50160258	25-12-75
		JP-B- 56044080	16-10-81
		US-A- 4544555	01-10-85
US-A-2361847		Aucun	
US-A-2096744		Aucun	
US-A-2897216		Aucun	
US-A-3007923		Aucun	
US-A-3053865		Aucun	

EPO FORM P0472

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.